

UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROMOÇÃO DA SAÚDE – MESTRADO
E DOUTORADO

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM
PROMOÇÃO DA SAÚDE

Maria Elaine Latosinski Santos de Souza

AVALIAÇÃO DO USO DE ALOPURINOL EM PACIENTES COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA

Santa Cruz do Sul

2021

Maria Elaine Latosinski Santos de Souza

**AVALIAÇÃO DO USO DE ALOPURINOL EM PACIENTES COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Promoção da Saúde – Mestrado, Área de Concentração em
Promoção da Saúde, Linha de Pesquisa em Biodinâmica
Humana, Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC.

Orientadora: Prof. Dra Andreia Rosane de Moura Valim
Co-orientadora: Prof. Dra Lia Gonçalves Possuelo

Santa Cruz do Sul

2021

Maria Elaine Latosinski Santos de Souza

**AVALIAÇÃO DO USO DE ALOPURINOL EM PACIENTES COM DOENÇA
RENAL CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde – Mestrado, Área de Concentração em Promoção da Saúde, Linha de Pesquisa em Biodinâmica Humana, Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Promoção da Saúde.

Banca examinadora

Andreia Rosane de Moura Valim
Professora orientadora – PPGPS

Lia Gonçalves Possuelo
Professora co-orientadora – PPGPS

Jane Dagmar Pollo Renner
Professora examinadora – Interno

Luis Cuadrado Martin
Professor examinador - Externo

Santa Cruz do Sul

2021

“À minha família por aceitar minhas escolhas e compreender meus momentos de ausência”

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Andreia Rosane de Moura Valim, que garantiu, todas as vezes, que eu dissesse o que pensava e pensasse o que tinha dito orientando-me com sabedoria.

À Profa. Dra. Lia Gonçalves Possuelo, por sugestões ao original deste estudo que melhoraram muito seu conteúdo.

Aos docentes e colegas do Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, por serem parte da minha construção acadêmica e evolução profissional.

Às amigas Caroline Santos e Daiana Araújo, pelos estímulos mútuos para concluirmos nossos trabalhos em todos os momentos dessa jornada.

Às funcionárias da Pós-Graduação pela disponibilidade, ao matemático Renato Michel pela preciosa contribuição nas análises estatísticas desta dissertação e à professora Stefanie Heuser, do Centro de Línguas, por sempre acreditar no meu potencial.

Aos administradores do Hospital São Sebastião Mártir por disponibilizar o espaço para esta pesquisa e à equipe do Ambulatório de Renais Crônicos por toda ajuda durante a coleta dos dados.

Aos administradores da CUIDARE – Clínica de diálise, por toda disponibilidade e presteza em colaborar, aos funcionários da hemodiálise pelas palavras e gestos de incentivo e ao taxista Márcio Machado pela disponibilidade.

À minha família pelo seu amor.

A Deus, sempre comigo.

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é um importante problema de saúde pública devido a sua alta prevalência, conseqüente impacto em morbidade e mortalidade e, grande consumo de recursos públicos na terapia substitutiva (diálise e transplante de rim). O tratamento da DRC se baseia em estratégias de intervenção em seus fatores de risco, mas o manejo clínico dos fatores de risco atualmente conhecidos não tem sido suficiente para impedir a progressão da DRC até seu estágio terminal. Nas últimas duas décadas, a hiperuricemia assintomática (HA) tem sido apontada como uma condição modificável cuja abordagem poderia aumentar as possibilidades de prevenção e tratamento da DRC, diminuindo o custo para pacientes, famílias e sistemas de saúde. **Objetivo:** Avaliar se o medicamento alopurinol diminui os valores de ácido úrico sérico e protege a função renal em pacientes com DRC e HA. Esta dissertação é composta de dois artigos: **Artigo I: AVALIAÇÃO DO USO DE ALOPURINOL EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA. INTRODUÇÃO:** A hiperuricemia assintomática (HA) é comum em pacientes com doença renal crônica (DRC) e pode ser um risco para lesão renal. **OBJETIVO:** Avaliar o uso do alopurinol na progressão da doença renal crônica e hiperuricemia assintomática. **MÉTODOS:** estudo caso-controle retrospectivo com coleta de dados em prontuários em um centro especializado de 2006 a 2020. Oitenta pacientes, nos estágios 3 e 4 da DRC, com HA, foram separados em dois grupos. Grupo caso incluiu 40 pacientes que receberam alopurinol e grupo controle incluiu 40 pacientes que não receberam medicamento. Acompanhamento por 24 meses e com 4 consultas semestrais de revisão. O nível sérico de ácido úrico e a taxa de filtração glomerular, estimada pela fórmula do CKD-EPI, foram comparados em cada consulta dentro do grupo e entre os grupos usando média, desvio padrão e análise de variância (ANOVA). **RESULTADOS:** o ácido úrico sérico médio reduziu em todas as consultas de revisão no grupo alopurinol, e houve aumento significativo das TFGe médias após início do alopurinol ($p < 0,001$). Nenhum paciente do grupo alopurinol evoluiu para Doença Renal Crônica Terminal (DRCT) em 24 meses ($p < 0,001$), enquanto 4 pacientes do grupo controle evoluíram para DRCT. **CONCLUSÃO:** o alopurinol foi útil para reduzir os níveis de ácido úrico sérico, melhorar a função renal e retardar a evolução para DRCT em pacientes com hiperuricemia assintomática. **Artigo II: PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E HIPERURICE-**

MIA ASSINTOMÁTICA: perfil sociodemográfico e de saúde. INTRODUÇÃO: A hiperuricemia assintomática (HA) pode ser um risco para doença renal crônica. **OBJETIVO:** Caracterizar o perfil clínico e sociodemográfico de pacientes com doença renal crônica (DRC) e HA atendidos no ambulatório de um centro especializado. **MÉTODOS:** Estudo de coorte retrospectiva com coleta de dados em prontuários, entre os anos 2006 e 2020. Foram incluídos 80 pacientes com HA agrupados nos estágios 3 e 4 da DRC. As variáveis foram analisadas utilizando-se um questionário sociodemográfico e de saúde na primeira consulta com seguimento de 24 meses. **RESULTADOS:** Quarenta e um homens e 39 mulheres com média de idade de 64,36 anos. Houve predomínio de pacientes no estágio 3 da DRC (72,5%), os homens foram classificados nos estágios 3a e 3b, enquanto as mulheres nos estágios 3b e 4 ($p = 0,002$). O ácido úrico (AU) sérico e dp nos homens foi $8,38 \pm 1,462$ e nas mulheres $7,59 \pm 1,065$ ($p = 0,008$). Os homens faziam menos dieta restrita em purinas comparado às mulheres ($p < 0,001$). As doenças de base que preponderaram foram hipertensão e diabetes ($p = 0,064$). A proteinúria média foi 287 mg/ 24 horas nos homens e 762 mg/24 horas nas mulheres ($p = 0,079$). **CONCLUSÃO:** O perfil de paciente do estudo é de predomínio de idosos e de meia idade, no estágio 3 da DRC e com AU em média 7,99 mg/dL. Com algumas diferenças de gênero, os homens majoritariamente hipertensos, não seguem dieta restritiva, com valor de AU mais elevado e com de doença renal moderada. Já, as mulheres têm mais diabetes, proteinúria relativamente mais intensa e são classificadas nos estágios mais graves da DRC.

Considerações finais: Diante dos resultados desse estudo, esperamos ter traçado um perfil clínico que ajude a identificar o paciente renal crônico com hiperuricemia assintomática e ter contribuído para a visualização clara dos resultados da ULT com alopurinol como uma estratégia para controlar os níveis séricos de ácido úrico, proteger a função renal e reduzir a carga populacional de DRCT, prevenindo a doença e promovendo a saúde.

Palavras-chave: Ácido úrico; Alopurinol; Hiperuricemia; Doença Renal Crônica; Taxa de Filtração Glomerular.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is an important public health problem due to its high prevalence, with consequent impact on morbidity and mortality and high consumption of public resources in substitution therapy (dialysis and kidney transplantation). CKD treatment is based on intervention strategies for its risk factors, but the clinical management of currently known risk factors has not been sufficient to prevent the progression of CKD to its terminal stage. In the last two decades, asymptomatic hyperuricemia (AH) has been identified as a modifiable condition, the approach of which could increase the possibilities of prevention and treatment of CKD, decreasing the cost for patients, families and health systems. Objective: To assess whether the drug allopurinol decreases serum uric acid values and protects renal function in patients with CKD and AH. This dissertation consists of two articles: **Article I: EVALUATION OF ALLOPURINOL USE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA. INTRODUCTION:** Asymptomatic hyperuricemia (AH) is common in patients with chronic kidney disease (CKD) and may be a risk for kidney injury. **OBJECTIVE:** To evaluate the use of allopurinol in the progression of chronic kidney disease and asymptomatic hyperuricemia. **METHODS:** retrospective case-control study with data collection from medical records in a specialized center from 2006 to 2020. Eighty patients, in stages 3 and 4 of CKD, with HA, were separated into two groups. Case group included 40 patients who received allopurinol and control group included 40 patients who did not receive medication. Follow-up for 24 months and with 4 semiannual review consultations. The serum uric acid level and the glomerular filtration rate, estimated by the CKD-EPI formula, were compared at each visit within the group and between groups using mean, standard deviation and analysis of variance (ANOVA). **RESULTS:** the mean serum uric acid decreased in all revision visits in the allopurinol group, and there was a significant increase in the mean eGFR after allopurinol onset ($p < 0.001$). No patient in the allopurinol group evolved to Chronic Kidney Disease (ESRD) in 24 months ($p < 0.001$), while 4 patients in the control group evolved to ESRD. **CONCLUSION:** allopurinol was useful to reduce serum uric acid levels, improve renal function and delay the progression to ESRD in patients with asymptomatic hyperuricemia. **Article II: PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA: sociodemographic and health**

profile. INTRODUCTION: Asymptomatic hyperuricemia (AH) can be a risk for chronic kidney disease. **OBJECTIVE:** To characterize the clinical and sociodemographic profile of patients with chronic kidney disease (CKD) and AH treated at the outpatient clinic of a specialized center. **METHODS:** Retrospective cohort study with data collection from medical records, between the years 2006 and 2020. 80 patients with AH grouped in stages 3 and 4 of CKD were included. The variables were analyzed using a sociodemographic and health questionnaire in the first consultation with a 24-month follow-up. **RESULTS:** Forty-one men and 39 women with a mean age of 64.36 years. There was a predominance of patients in CKD stage 3 (72.5%), men were classified in stages 3a and 3b, while women were classified in stages 3b and 4 ($p = 0.002$). The serum uric acid (AU) and SD in men was 8.38 ± 1.462 and in women 7.59 ± 1.065 ($p = 0.008$). Men ate less of a purine-restricted diet compared to women ($p < 0.001$). The underlying diseases that predominated were hypertension and diabetes ($p = 0.064$). The average proteinuria was 287 mg / 24 hours in men and 762 mg / 24 hours in women ($p = 0.079$). **CONCLUSION:** The patient profile of the study is predominantly elderly and middle-aged, in stage 3 of CKD and with AU on average 7.99 mg / dL. With some gender differences, men who are mostly hypertensive, do not follow a restrictive diet, with a higher AU value and with moderate kidney disease. Already, women have more diabetes, relatively more intense proteinuria and are classified in the most severe stages of CKD.

Final considerations: In view of the results of this study, we hope to have drawn a clinical profile that helps to identify the chronic renal patient with asymptomatic hyperuricemia and to have contributed to the clear visualization of ULT results with allopurinol as a strategy to control serum uric acid levels, protect kidney function and reduce the population burden of ESRD, preventing disease and promoting health.

Key words: Allopurinol; Chronic Kidney Disease; Glomerular Filtration Rate; Hyperuricemia; Uric Acid.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ILUSTRAÇÕES DO CAPÍTULO I

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Equação CKD-EPI para estimativa da TFG | 21 |
| Figura 2 – Degradação das Purinas | 24 |

ILUSTRAÇÕES DO ARTIGO I

| | |
|---|----|
| Figura 1. A: Ácido úrico sérico (mg/dL): médias e desvios-padrão por consulta, por grupo | 42 |
| Figura 1. B: Taxa de filtração glomerular estimada (mL/min por 1,73 m ²): médias e desvios-padrão por consulta, por grupo | 43 |

ILUSTRAÇÕES DO RELATÓRIO DE CAMPO

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Atendimento no Ambulatório de Renais Crônicos do Hospital São Sebastião Mártir, Venâncio Aires, RS | 82 |
|---|----|

LISTA DE TABELAS

TABELAS DO CAPÍTULO I

| | |
|--|----|
| Tabela 1. DRC – Marcadores de dano renal | 20 |
| Tabela 2. Estágios da DRC e propostas de intervenção | 22 |

TABELAS DO ARTIGO I

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Caracterização clínica e epidemiológica da população do estudo por grupo | 40 |
| Tabela 2. Estadiamento da população do estudo ao longo do acompanhamento por grupo | 43 |

TABELAS DOS ARTIGO II

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Caracterização clínica e epidemiológica da população do estudo por sexo | 63 |
| Tabela 2. Caracterização clínica e epidemiológica da população do estudo por estágio da DRC | 64 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| AU | Ácido Úrico |
| AUC | Ácido Úrico Circulante |
| AJKD | <i>Official Journal of National Kidney Foundation</i> |
| CKD-EPI | <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico |
| DRC | Doença Renal Crônica |
| DRCT | Doença Renal Crônica Terminal |
| EQU | Exame Qualitativo de Urina |
| LES | Lupus Eritematoso Sistêmico |
| HA | Hiperuricemia Assintomática |
| HAS | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| KDIGO | <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> |
| MDRD | <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> |
| NET | Necrólise Epidérmica Tóxica |
| pmh | por milhão de habitantes |
| RNA | Ácido Ribonucleico |
| SBN | Sociedade Brasileira de Nefrologia |
| S-RAA | Sistema Renina Angiotensina Aldosterona |
| TFG | Taxa de Filtração Glomerular |
| TFGe | Taxa de Filtração Glomerular estimada |
| TRS | Terapia Renal Substitutiva |
| ULT | <i>Urate-Lowering Therapy</i> (Terapia Redutora de Urato) |
| UM | Urato Monossódico |
| USA | <i>United States of America</i> (Estados Unidos da América) |
| USRDS | <i>US Renal Data System</i> |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| APRESENTAÇÃO..... | 15 |
| CAPÍTULO I..... | 16 |
| INTRODUÇÃO..... | 17 |
| 2 A HIPEURICEMIA NO CONTEXTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA..... | 19 |
| 2.1 Doença Renal Crônica..... | 19 |
| 2.1.1 Definição de Doença Renal Crônica..... | 19 |
| Taxa de Filtração Glomerular..... | 20 |
| Impacto na saúde do paciente com DRC..... | 21 |
| Causas e classificação da doença renal crônica..... | 21 |
| 2.1.2 Epidemiologia..... | 23 |
| 2.2.1 Hiperuricemia..... | 25 |
| 2.2.2 Alopurinol..... | 27 |
| 2.3 Renoproteção..... | 29 |
| 2.4 Tratamento da hiperuricemia assintomática na doença renal crônica..... | 29 |
| 3 OBJETIVOS..... | 32 |
| CAPÍTULO II..... | 33 |
| ARTIGO I..... | 34 |
| ARTIGO II..... | 38 |
| CAPÍTULO III..... | 42 |
| CONCLUSÕES GERAIS..... | 43 |
| CAPÍTULO IV..... | 45 |
| NOTA À IMPRENSA..... | 45 |
| CAPÍTULO V..... | 47 |
| RELATÓRIO DE CAMPO..... | 48 |
| ANEXOS..... | 57 |
| ANEXO A – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E DE SAÚDE..... | 58 |
| ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNISC..... | 59 |
| ANEXO C – NORMAS DAS REVISTAS PARA A SUBMISSÃO E FORMATAÇÃO DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS..... | 60 |
| ANEXO D – COMPROVANTE SUBMISSÃO ARTIGO II, E-mail..... | 61 |

| | |
|--|----|
| ANEXO E – COMPROVANTE SUBMISSÃO ARTIGO II, Website | 62 |
|--|----|

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação de mestrado está apresentada em conformidade com o regimento do Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul, RS. A mesma encontra-se estruturada em cinco capítulos, contendo: introdução, marco teórico, objetivos, artigos I e II, conclusões gerais, nota à imprensa, relatório de campo e anexos.

Este trabalho é composto de dois artigos científicos, sendo que no artigo I são apresentados os resultados da pesquisa sobre o uso da terapia redutora de ácido úrico com alopurinol, no manejo da hiperuricemia assintomática, em pacientes com DRC. O artigo II apresenta o perfil sociodemográfico e de saúde, de homens e mulheres com doença renal crônica e hiperuricemia assintomática, com atendimento em nível ambulatorial, em um centro especializado.

Os artigos que constam nesta dissertação intitulam-se:

Artigo 1: AVALIAÇÃO DO USO DE ALOPURINOL EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA.

Artigo 2: PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA: PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E DE SAÚDE.

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO, MARCO TEÓRICO E OBJETIVOS

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é reconhecida como um problema médico e de saúde pública de grande impacto devido ao aumento considerável de diagnósticos de nefropatias graves no mundo, sendo um exemplo de doença que terá prevalência crescente no século 21 (SARAN et al., 2019). Estudar as implicações e seu manejo adequado, antes da doença renal crônica terminal (DRCT) e da necessidade da terapia renal substitutiva (TRS) com diálise ou transplante de rim, poderia diminuir o custo para pacientes, famílias e sistemas de saúde (CANZIANI; KIRSZTAJN, 2017).

Na DRC, o dano renal e a perda das funções dos rins são progressivas, evoluindo até as fases mais avançadas da doença, quando os rins são incapazes de manter a normalidade do meio interno, comprometendo a saúde do paciente (ROMÃO JUNIOR, 2004). Significa que a DRC não tem cura e o tratamento se baseia na intervenção em seus fatores de risco. Alguns fatores de risco são bastante conhecidos: hipertensão arterial, diabetes mellitus e proteinúria. Entretanto, o manejo clínico exaustivo dessas comorbidades não tem sido suficiente para impedir a progressão da DRC até seu estágio terminal (CHANG et al., 2010).

Identificar fatores de risco desconhecidos poderia aumentar as possibilidades de prevenção e tratamento da doença renal. A hiperuricemia tem sido apontada como um fator de risco para a progressão desfavorável DRC nas últimas décadas. Muitos estudos tentam testar a hipótese de que os níveis elevados de ácido úrico desempenham uma condição fisiopatológica para a DRC (HSU et al., 2009).

A hiperuricemia provoca a precipitação de cristais de urato monossódico (UM), principalmente nas articulações e nos rins, sendo inicialmente assintomática (AZEVEDO et al., 2016; CRUZ, 2006). Quando não tratada, a hiperuricemia crônica provoca acúmulo de cristais de UM nos tecidos do organismo e efeitos pró-oxidantes e pró-inflamatórios. Esses efeitos têm sido associados a alterações metabólicas adversas de doenças muito comuns como: hipertensão arterial, doença cardiovascular e doença renal (KEENAN, 2020).

A hiperuricemia do paciente renal é devido a diminuição da excreção do ácido úrico na urina e pode estar presente mesmo nos estágios iniciais da DRC (GOLMOHAMMADI et al., 2017). Nos rins são descritos três tipos distintos de lesões por hiperuricemia: depósito de UM no parênquima renal, depósito intratubular agudo e cálculos renais.

O tratamento medicamentoso para reduzir o ácido úrico é recomendado para hiperuricemia sintomática, quando a doença gota está bem estabelecida com crises recorrentes de artrite, com presença de tofos e danos articulares em pacientes sem ou com DRC, ou seja, em pacientes com maior carga de urato e gravidade da doença (FITZGERALD, 2020).

A terapia farmacológica redutora de ácido úrico (ULT) ainda não é recomendada para hiperuricemia assintomática, pelas diretrizes existentes para o manejo de hiperuricemia em DRC (diretrizes americanas e britânicas de reumatologia), mas as drogas que inibem a síntese de ácido úrico têm sido usadas em pacientes renais crônicos, avaliadas as indicações e riscos (YAMANAKA, 2012; FITZGERALD, 2020). No entanto, não existe uma padronização da ULT na hiperuricemia assintomática (BOSE et al., 2014) apesar de esforços notáveis de médicos para medir resultados e gerenciar o tratamento.

O alopurinol, medicamento que inibe a produção de ácido úrico, tem sido apontado como eficaz para retardar a progressão da DRC. A ação redutora do ácido úrico pelo alopurinol tem sido descrita como uma ferramenta renoprotetora útil para restaurar as funções endoteliais, prevenir a acidose metabólica e retardar a progressão desfavorável da DRC (BAYRAM et al., 2015; SATIRAPOJ et al., 2015; PISANO et al., 2017; LEVY et al., 2018).

Os benefícios clínicos da ULT em desacelerar a evolução de doenças renais crônicas têm sido motivo de grande interesse, produzindo um crescente número de pesquisas nessa área nas últimas duas décadas (KANJI et al., 2015).

A visualização clara de resultados da ULT poderia mudar o paradigma do tratamento em direção ao gerenciamento ativo da hiperuricemia assintomática beneficiando pacientes com doenças renais e cardiometabólicas. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar uso do medicamento alopurinol em pacientes com DRC e hiperuricemia assintomática.

2 A HIPEURICEMIA NO CONTEXTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC dificulta a excreção de ácido úrico e este em retorno prejudica a função renal. A hiperuricemia é comum em aproximadamente 50% dos pacientes com insuficiência renal (LI; LIU; MA, 2019) e dos indivíduos hiperuricêmicos, 85 a 90% são assintomáticos (BARDIN; RICHETTE, 2014).

A hiperuricemia foi recentemente reconhecida como um fator de risco independente para DRC (GOLMOHADMMADI et al., 2017), e achados sugerem que é um fator potencialmente modificável (TSAI et al., 2017). Rastrear alvos de dano renal e implementar intervenções de renoproteção reduz a incidência de DRC (VIVEKANAND et al., 2013).

2.1 Doença Renal Crônica

A DRC é caracterizada pela perda gradual da função renal ao longo de meses ou anos. Frequentemente, ela começa lenta e assintomática para se tornar sintomática somente nas fases avançadas, quando a função renal está significativamente prejudicada, quando o transplante de rim ou a diálise regular são as únicas opções de sobrevivência (SARAN et al., 2019).

2.1.1 Definição de Doença Renal Crônica

A definição e a classificação da DRC evoluíram ao longo do tempo, e as diretrizes internacionais atuais definem essa condição como função renal diminuída, demonstrada pela TFG inferior a 60mL/min por 1,73 m², ou marcadores de dano renal (Tabela 1), ou ambos, pelo menos 3 meses de duração, independente da causa subjacente (WEBSTER et al., 2017; KDIGO, 2013).

Tabela 1. DRC - Marcadores de dano renal

| Alterações presentes | Por mais de 3 meses consecutivos |
|--|--|
| Albuminúria | $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$ |
| Alterações do sedimento urinário | Hematuria, leucocitúria, cilindros hemáticos e leucocitários |
| Alteração na composição do sangue | Elevação da uréia, creatinina, potássio, fósforo, ácido úrico e outras |
| Anormalidades dos exames de imagem renal | Rins reduzidos e perda da diferenciação corticomedular |
| Anormalidades histopatológicas | Lesões glomerulares e celularidade aumentada. |
| Redução da TFG | $\text{TFG} < 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ |

Fonte: CANZIANI; KIRSZTAJN, 2017.

Taxa de Filtração Glomerular

A TFG é a variável que mais se relaciona com a função renal global e é a prova laboratorial mais utilizada na avaliação da função renal (KIRSZTAJN et al., 2007). Na prática clínica diária são utilizados métodos que estimam a TFG por fórmulas, já que a determinação da TFG pela depuração da inulina, considerada o padrão ouro para sua avaliação, é inviável no nosso meio pela complexidade de execução do método.

A estimativa da filtração glomerular por equações específicas é a maneira mais prática de avaliar a função renal, determinar o estágio da DRC e monitorar a velocidade de perda de função ao longo do tempo. As equações estão baseadas na creatinina sérica e propõem ajustes em função da idade, do peso, do sexo, da etnia e a superfície corporal do paciente. Os resultados obtidos com o uso de fórmulas são muito próximos dos valores reais mas devem ser empregadas em pacientes estáveis e nunca em pacientes com instabilidades hemodinâmica ou lesão renal aguda (SOARES et al., 2009).

Na prática diária, para estimar a TFG, com vantagens nos ajustes individuais, o guia de diretrizes DRC (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) propõem usar a equação que foi apresentada pelo Estudo MDRD – “Modification of Diet in Renal Disease” – em 1999, e posteriormente desenvolvida e apresentada em 2009 pela CKD-EPI – “Chronic

Kidney Disease Epidemiology Collaboration”. A equação CKD-EPI é aquela que apresenta melhor acurácia e maior precisão para estimar a TFG em adultos (LEVEY et al., 1999; KIDGO, 2013) (Figura 1).

Figura 1 – Equação CKD-EPI para estimativa da TFG.

$$\text{TFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 141 \times \text{mín (SCR/k,1)}^\alpha \times \text{máx (SCR/k,1)} - 1.209 \times 0,993 \times \text{idade}$$

CKD-EPI

Para mulheres multiplicar o resultado obtido por 1,018. Para negros multiplicar o resultado obtido por 1,159
 SCR = creatinina sérica (mg/dL). k = 0,7 (F = feminino) e (0,9 (M = masculino). $\alpha = -0,329$ (F) e $-0,411$ (M)
 mín = mínimo de creatinina sérica/k ou 1. máx = máximo de creatinina sérica/k ou 1
 Fonte: CANZIANI; KIRSZTAJN, 2017.

Impacto na saúde do paciente com DRC

O paciente com DRC tem risco elevado de morte, com cinco a dez vezes mais chances de morrer prematuramente de doença cardiovascular e câncer a medida que a doença progride e a TFG diminui (WEBSTER et al., 2017). Surgem complicações como anemia, desnutrição, osteodistrofia, hipercalcemia, acidose metabólica, imunocomprometimento, entre outras, que interferem gravemente na saúde e qualidade de vida dos doentes renais, especialmente aqueles de populações mais carentes (VIVEKANAND et al., 2013).

Causas e classificação da doença renal crônica

As causas principais da DRC são aquelas secundárias às doenças sistêmicas como a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Melito (DM) e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). As doenças renais primárias perfazem menos de 20% dos casos de DRC (glomerulopatas primárias, pielonefrites, displasias renais) (CANZIANI; KIRSZTAJN, 2017). DM e HAS são responsáveis pela grande maioria dos casos de nefropatia crônica nas populações de países ricos ou pobres (WEBSTER et al., 2017). Os fatores de risco para a doença cardiovascular como o tabagismo, obesidade e dislipidemia também promovem a perda progressiva da função renal. História familiar de doença renal, idade acima de 65 anos, litíase, infecção urinária e uso de drogas nefrotóxicas são todos fatores de risco para DRC (TOMSON; TAYLOR, 2015).

A DRC é classificada conforme a gravidade da doença renal e avaliada a partir do estágio da TFG, da causa do dano renal e da albuminúria (LEVEY et al., 2012). A DRC é dividida em cinco estágios funcionais e para o estadiamento deve ser usada a Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) (KDIGO, 2013; K/DOQI, 2002) (Tabela 2). O manejo da doença renal requer uma abordagem sistemática que inclua todos os componentes do modelo de doença crônica com: diagnóstico, classificação e acompanhamento com propostas de intervenção em seus fatores de risco. (TOMSON; TAYLOR, 2015).

Tabela 2. Estágios da DRC e propostas de intervenção

| Estágio ou Categoria | TFG (mL/min/1,73m²) | Grau de DRC | Intervenção |
|-----------------------------|--|-----------------------------------|---|
| Estágio 1 | > 90 | Função Renal normal e Lesão Renal | Controle da HAS e glicemia |
| Estágio 2 | 60-89 | DRC leve ou Funcional | Redução da progressão, manejo da proteinúria |
| Estágio 3 | | DRC moderada ou Laboratorial | Redução do risco cardiovascular e prevenção de complicações |
| 3a | 45-59 | | |
| 3b | 30-44 | | |
| Estágio 4 | 15-29 | DRC grave ou Clínica | Controle dos sintomas da e preparo para TRS |
| Estágio 5 | < 15 | Falência renal ou DRC Dialítica | Controle dos sintomas e início da TRS |

Fonte: adaptado de CANZIANI; KIRSZTAJN, 2017.

2.1.2 Epidemiologia

Os dados epidemiológicos de prevalência, incidência, mortalidade e da progressão da DRC são recursos importantes para compreender a ampla variedade de tópicos das doenças renais para a política e o planejamento de cuidados de saúde. Contudo, quando comparados entre países, os registros apresentam diferenças geradas pela etnia, determinantes sociais e notificação (WEBSTER et al., 2017).

O crescimento populacional, o envelhecimento, a prevalência elevada e crescente de paciente com DM e HAS são fatores que impulsionam taxas cada vez mais altas de DRC. A prevalência estimada é de 10,8 a 14,8% quando consideradas as populações do ocidente ao oriente (CHEN et al., 2008; ZHANG et al., 2012; SARAN et al., 2017).

Nos Estados Unidos da América (USA), o *US Renal Data System (USRDS)* é o mais abrangente recurso para informações detalhadas sobre a DRC. Anualmente, o USRDS, publica um relatório *on-line*, e também no *Official Journal of National Kidney Foundation (AJKD)*, com as tendências na prevalência de DRC. Nos USA, a prevalência estimada é 14,8%, indicando que 30 milhões de adultos americanos podem ter DRC (SARAN et al., 2017).

No Brasil, não são conhecidos os dados sobre os portadores de DRC, mas somente os novos casos de DRCT que iniciam em TRS. A Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) emite anualmente um relatório, por meio de um inquérito nacional, sobre pacientes com DRC em programa de diálise. Este relatório confirma a tendência mundial de aumento constante das taxas de prevalência e incidência da DRC entre os brasileiros, sendo 45.852 o número estimado de novos casos de pacientes que iniciaram em TRS em 2019, um aumento médio de 5,43% em relação ao último ano. Estima-se que 139.691 foi o número total de pacientes mantidos em programa regular de diálise no Brasil em 2019. Dos pacientes mantidos em diálise em 2019, 58% eram do sexo masculino, 35,5% tinham mais de 65 anos de idade, em 34% a causa foi a HAS e em 32% a causa foi o DM. No Rio Grande do Sul, a prevalência foi de 639 por milhão de habitantes (pmh) e a incidência 276 pmp em 2019 (NEVES et al., 2021).

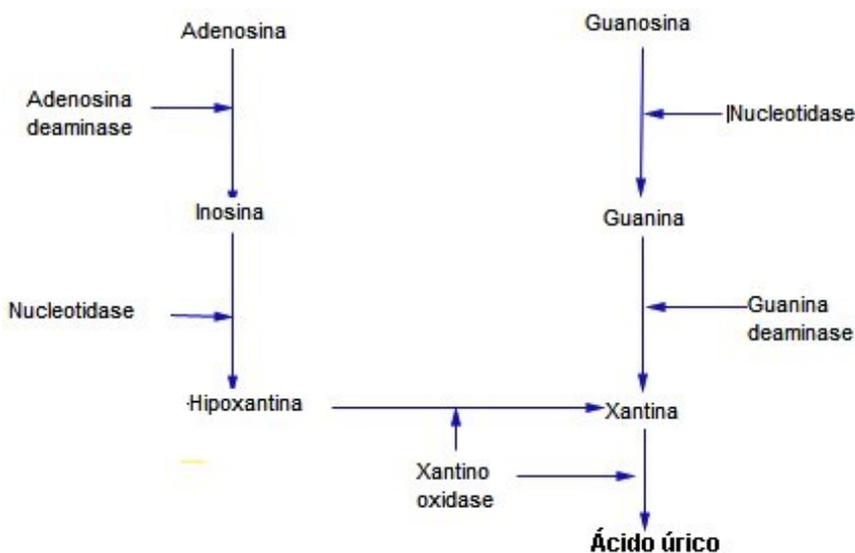
A taxa de mortalidade anual de pacientes mantidos em programa regular de diálise elevou-se em 2016 e também em 2017, com taxa de mortalidade bruta de 15,2% e 19,9%, respectivamente. A taxa de mortalidade bruta observada no Brasil tendeu a elevar-se, mas

continua inferior à que tem sido descrita para a população norte-americana em diálise (THOMÉ et al., 2019).

2.2 Ácido úrico

O ácido úrico ($C_5H_4N_4O_3$) é o produto final pouco solúvel da degradação das purinas no organismo humano (WELLS et al., 2016). As purinas adenina e guanina são o resultado do metabolismo de bases nitrogenadas que compõem o ácido desoxirribonucleico (DNA) e o ácido ribonucleico (RNA) (HALL; GUYTON, 2011). Depois de utilizadas, as purinas são degradadas em xantinas e finalmente transformadas, de forma irreversível, em ácido úrico por uma enzima chamada xantina oxidase (SANTOS, 2016) (Figura 2).

Figura 2 – Degradação das Purinas



Fonte: SANTOS, 2016.

Da fonte de purinas, 90% ocorre a partir do metabolismo endógeno dos ácidos nucleicos (purinas endógenas) e somente 10% provem da dieta. Em um indivíduo normal, aproximadamente 70% do ácido úrico produzido é excretado pelos rins e 30% eliminado pelo trato gastro intestinal, degradado por bactérias do cólon (LIPKOWITZ, 2012). Nos rins saudáveis, em pleno funcionamento, quase todo o urato é ultrafiltrado pelos glomérulos, mas a dinâmica renal do ácido úrico acontece no túbulo proximal. Após a filtração pelos glomérulos, o urato entra no segmento S1 do túbulo proximal, onde 90% a 98% é reabsorvido. No túbulo proxi-

mal distal, ocorre secreção do urato reabsorvido, resultando em aproximadamente 10% do urato filtrado sendo excretado na urina (MAIUOLO et al., 2016).

O equilíbrio dinâmico entre a produção e a excreção do ácido úrico determina a sua concentração sérica. O ácido úrico na corrente sanguínea mantém seus níveis fisiológicos em concentração próximo de 6,0 mg/dL quando pode participar de reações anti-oxidantes, agir na vigilância imune e no processo inflamatório necessário para o reparo tecidual, tornando compreensível que o ácido úrico é uma molécula biologicamente ativa (NERY et al., 2015). O limite de solubilidade do ácido úrico em condições fisiológicas é 6,8 mg/dL, e quando ultrapassado este valor, podem se formar cristais de urato monossódico (UM) (MAIUOLO et al., 2016). O valor de referência do ácido úrico para homens é 2,5 a 7,0 mg/dL e para mulheres é 1,5 a 6,0 mg/dL, observando que o limite superior da referência corresponde ao valor médio de ácido úrico para a idade e o sexo mais dois desvios padrão (CHIZYNSKI; RÓZYCKA, 2005).

2.2.1 Hiperuricemia

A hiperuricemia é definida como a concentração de ácido úrico sérico acima do seu limite máximo de solubilidade, ou seja, $> 6,8$ mg/dL (AZEVEDO et al., 2016). Na prática clínica, são utilizados os valores superiores da normalidade laboratorial como referência de hiperuricemia, ou seja, acima de 7,0 mg/dL para homens e acima de 6 mg/dL para mulheres (CHIZYNSKI; RÓZYCKA, 2005).

Dados epidemiológicos apontam que 2 a 13% da população mundial tem hiperuricemia, sendo a prevalência geralmente maior em áreas geográficas de alta renda econômica (TSAI et al., 2017; LI; ZHANG; ZENG, 2020). Acomete os homens a partir da puberdade e sendo mais incidente entre sujeitos com 30–40 anos. Para as mulheres a incidência é maior a partir do período da menopausa (40–50 anos) do que no período fértil feminino, quando o hormônio estrogênio media uma maior excreção renal de urato (CHIZYNSKI; RÓZYCKA, 2005; SANTOS, 2016; CHO, 2019).

O aumento do nível de ácido úrico circulante (AUC) é o resultado da produção excessiva de ácido úrico, da excreção diminuída na urina ou por uma combinação de ambas (SINGH et al., 2011). O acúmulo de ácido úrico por produção excessiva pode acontecer por

fatores dietéticos, por polimorfismo genético (defeitos nas enzimas do metabolismo das purinas) e também por degradação aumentada dos nucleotídeos, no alto *turnover* celular, que ocorre nas doenças neoplásicas e tratamentos com citotóxicos (SHAO et al., 2018).

A hiperuricemia pode resultar do declínio da excreção de urato na urina, por redução da filtração glomerular ou aumento da absorção tubular (JOHNSON et al., 2003), como acontece na doença renal e no uso de drogas que diminuem o clearance renal do ácido úrico, como p.ex: diuréticos, salicilatos em baixas dosagens (< 2 g/dia), ácido nicotínico (Vitamina B₃), levodopa, etambutol, pirazinamida e ciclosporina (WELLS et al., 2016).

A elevação do urato sérico e o ácido úrico urinário causam eventos adversos nos rins que podem contribuir para a progressão DRC, mas o mecanismo exato responsável pela injúria renal não é conhecido. Em modelos animais, estudos fisiopatológicos mostram que a hiperuricemia induz processos inflamatórios que favorecem respostas vasoativas, retenção de sódio, constrição vascular e pressão arterial elevada (MAZZALI et al., 202; FEIG et al., 2013). Estudos experimentais mostram que o ácido úrico é um potente ativador do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (S-RAA) intrarrenal em humanos (YU et al., 2010), e ativador também de outros vasoconstritores importantes como endotelina e tromboxano, enquanto suprime vias vasodilatadoras como a do óxido nítrico (KANG et al., 2002). O ácido úrico aumenta o estresse oxidativo intracelular, induzindo inflamação, proliferação celular e cicatriz renal (SÁNCHEZ-LOZADA, 2018; KANG et al., 2005). Uricosúria e cristais de urato também podem causar danos tubulares através de mecanismos diretos ou por inflamação tubulointersticial (RYU et al., 2013).

Muitos estudos realizados em bases populacionais, com a intenção de descobrir novos alvos de tratamento, conseguiram demonstrar que a presença hiperuricemia assintomática era responsável por eventos diretamente relacionados à patogênese do dano renal e à progressão da DRC (OBERMAYR et al., 2008; GOLMOHAMMADI et al., 2017; SÁNCHEZ-LOZADA, 2018).

Por outro lado, mesmo com o conhecimento das alterações renais provocadas pela elevação do ácido úrico, outros estudos científicos tiveram dificuldade para demonstrar o impacto da hiperuricemia assintomática em pacientes com TFG reduzida (MADERO et al., 2009; MIYAOKA et al., 2013).

2.2.2 Alopurinol

O alopurinol é o principal medicamento utilizado para redução dos níveis de ácido úrico em pacientes no Brasil. Ele é usado para tratar hiperuricemia primária da gota ou a secundária aos distúrbios hematológicos, renais ou da terapia antineoplásica (AZEVEDO et al., 2016). O medicamento alopurinol inibe a enzima xantina oxidase (XO) e o mecanismo que sintetiza o ácido úrico. Alopurinol tem uma meia vida longa (18 – 30 horas), mecanismo de ação dose dependente e metabolismo hepático. Ele é efetivo tanto nos indivíduos com superprodução quanto naqueles com subexcreção de ácido úrico. Seus efeitos adversos são poucos, podendo ocorrer distúrbios gastrointestinais, leucopenia, cefaléia e reações alérgicas com urticária e lesões de pele exantematosas que, em geral desaparecem com a suspensão do fármaco (RANG et al., 2016). A síndrome de hipersensibilidade grave ao alopurinol (Necrólise Epidérmica Tóxica - NET), com febre, eosinofilia, dermatite, vasculite, disfunção renal e hepática, ocorre raramente, mas com taxa de mortalidade de 20% (WELLS et al., 2016). O risco de pancitopenia severa por interação medicamentosa potencialmente grave do alopurinol com a azitromicina deve ser considerado antes da prescrição (FEINMAN, 2020).

A recomendação sobre as doses do American College of Rheumatology para pacientes com hiperuricemia sintomática são: iniciar com uma dose de 100 mg e ajustar gradualmente a cada 2 a 5 semanas até chegar na dose máxima de 800 mg/dia. A meta deve ser o nível-alvo de urato sérico pré-estabelecido (KHANNA et al., 2012). Os pacientes portadores de DRC devem iniciar com doses menores (50 – 100 mg/dia), evitando crises agudas da gota, pela mobilização de cristais dos tecidos, que costumam acontecer ao se instituir o tratamento (AZEVEDO et al., 2016).

Nos pacientes tratados com alopurinol a longo prazo, uma avaliação da função renal, das enzimas hepáticas, dos eletrólitos e um hemograma completo, torna-se necessária a cada 6 a 12 meses. O acompanhamento dos níveis séricos de ácido úrico deve ser a cada 2 a 5 semanas; e a cada seis meses após alcançar o nível-alvo de urato (KHANNA et al., 2012).

Como alternativa ao alopurinol, há o febuxostate, que também inibe a XO de forma altamente específica, metabolismo e excreção essencialmente hepáticos, e pouca quantidade na urina e, por esta característica, é uma alternativa promissora aos pacientes renais. O febuxostate ainda não está disponível no Brasil. Seu alto custo limita a indicação do fármaco, na-

queles países onde está disponível, para os casos de falha ou impossibilidade do uso de alopurinol (TAKAHASHI et al., 2003; HAIR; McCORMACK; KEATING, 2008).

2.3 Renoproteção

Renoproteção é o conjunto de estratégias instituídas no tratamento da DRC para prevenir a progressão da doença renal até o estágio terminal. Essas estratégias envolvem vários aspectos clínicos e metabólicos que se deve tentar melhorar nos pacientes renais crônicos. As medidas renoprotetoras mais importantes hoje são: o controle da pressão arterial, bloqueio do S-RAA, manejo da proteinúria, redução da ingesta proteica e correção das alterações metabólicas (CANZIANI; KIRSZTAJN, 2017).

A hiperuricemia é uma alteração metabólica que tem sido considerada somente nos últimos anos como um fator importante no risco de desenvolver DRC (BOSE et al., 2014). Os achados sugerem que uma abordagem que envolva o controle da hiperuricemia é um fator potencialmente favorável na prevenção, desenvolvimento e progressão da DRC (TAKAHASHI et al., 2003; GOICOECHEA et al., 2010; TSAI et al., 2017).

2.4 Tratamento da hiperuricemia assintomática na doença renal crônica

Ao se revisar os estudos científicos sobre os benefícios e os riscos de instituir tratamento da hiperuricemia assintomática como estratégia renoprotetora, muitos autores, antes de 2015, eram cautelosos em recomendar o uso do alopurinol ou qualquer outra medida medicamentosa. No entanto, os mesmos autores eram unânimes em dizer que a hiperuricemia parecia contribuir para a progressão da DRC e que o alopurinol poderia prevenir a evolução desfavorável da doença renal. Todos eles esperavam por mais estudos randomizados com poder adequado para confirmar os benefícios clínicos da ULT na DRC (GOICOECHEA et al., 2010; NASHAR; FRIED, 2012; BOSE et al., 2014).

Outros autores, por outro lado, assumiam que a diminuição dos níveis do ácido úrico sérico com alopurinol era útil para restaurar as funções endoteliais, prevenir a acidose metabólica e retardar a progressão da DRC (BAYRAM et al., 2015; SATIRAPOJ et al., 2015).

Goicoechea e colegas, em 2015, em estudo controlado randomizado, avaliaram o impacto da ULT na hiperuricemia assintomática em 113 pacientes com DRC estágio 3, demonstrando que o grupo tratado com alopurinol apresentou menor perda de TFGe em 2 anos, além de risco 68% menor de evoluir para TRS (GOICOECHEA et al., 2015). Em um estudo (2017) de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs), evidências sugerem que os

inibidores da XO podem trazer benefícios renais diretos, além daqueles relacionados ao seu efeito hipouricêmico. Naquele estudo, nos trabalhos que usaram alopurinol, ficou demonstrada a prevenção da queda da TFGe e a redução significativa o risco de DRCT, indicando que a ULT pode se uma ferramenta promissora para retardar a progressão da doença renal (PISANO et al., 2017).

Em estudo publicado em 2017, foi demonstrado o efeito do alopurinol na função renal de homens mais velhos com hiperuricemia e DRC. O tratamento de pacientes com hiperuricemia com alopurinol, em média por 3,4 anos, resultou em uma melhora significativa da função renal naquele estudo de coorte. Ele recomenda então que os médicos devem considerar esse potencial benefício do alopurinol no tratamento de pacientes com hiperuricemia (KRISHNAMURTHY et al., 2017). Outro estudo, do mesmo ano, acompanhou o resultado do uso de alopurinol como medicamento renoprotetor em pacientes com hiperuricemia em estágios 3 e 4 da DRC. O estudo observou que houve retardo na progressão da DRC no estágio 3 e que o alopurinol podia ser usado associado a outros medicamentos eficazes para o controle da progressão da DRC (GOLMOHAMMADI et al., 2017).

Na publicação de 2018, intitulada *Urate-Lowering Therapy in Moderate to Severe Chronic Kidney Disease*, os autores demonstraram que pacientes que atingiam uma meta de AUC abaixo do padrão 6mg/dL, durante a ULT, apresentaram taxas mais altas de melhoria da TFGe, especialmente nos estágios 2 e 3 da DRC (LEVY et al., 2018).

Os efeitos da ULT com alopurinol na progressão da DRC ainda são pouco conhecidos. Em estudos experimentais em ratos, o alopurinol evitou o desenvolvimento de hipertensão e alterações nos níveis de renina e óxido nítrico, amenizando o efeito hipertensivo da hiperuricemia (MAZZALI et al., 2002). Yelken e colegas, em 2012, demonstraram que ao tratar a hiperuricemia com alopurinol houve redução do estresse oxidativo, melhora da disfunção endotelial e melhora da função renal em pacientes com DRC (YELKEN et al., 2012). Bayram e colegas (2015), ao investigar a acidose metabólica como risco para progressão da DRC, observaram que o alopurinol diminui o ácido úrico e aumenta o bicarbonato sérico, parecendo útil para prevenir a acidemia e desacelerar a doença renal (BAYRAM et al., 2015). O alopurinol ao inibir a XO, que é uma enzima produtora de superóxido, parece produzir um importante efeito antioxidante, limitando a geração de radicais livres de oxigênio e desativando vias pró-inflamatórias envolvidas na progressão de doenças crônicas (DESCO et al., 2001).

A Sociedade Britânica de Reumatologia e o Colégio Americano de Reumatologia não recomendam a ULT em pacientes com hiperuricemia assintomática, entendendo que ainda o nível de evidências é insuficiente para indicar alopurinol ou outro medicamento em pacientes assintomáticos, considerando os interesses dos doentes quanto aos custos desnecessários e a prevenção de efeitos colaterais subjacentes (RICHETTE ; LATOURTE; BARDIN, 2018; FITZGERALD et al., 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o uso do alopurinol em pacientes com doença renal crônica e hiperuricemia assintomática.

3.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes avaliados;
- Avaliar se o alopurinol reduz os níveis séricos de ácido úrico em pacientes renais crônicos;
- Identificar a contribuição do alopurinol na progressão da DRC em pacientes com hiperuricemia assintomática.

CAPÍTULO II

ARTIGOS

ARTIGO I

**AVALIAÇÃO DO USO DE ALOPURINOL EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA**

Revista proposta: Nephrology

Qualis Capes: B2

Área: Medicina I

Situação: a ser submetido

**AVALIAÇÃO DO USO DE ALOPURINOL EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA**
**EVALUATION OF ALLOPURINOL USE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY
DISEASE AND ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA**

- Maria Elaine Latosinki Santos de Souza - Souza MELS - < mariaelaine@unisc.br > ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4647-1222>;
- Lia Gonçalves Possuelo - Possuelo LG - < liapossuelo@unisc.br > ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6425-3678>
- Andreia Rosane de Moura Valim - Valim ARM - < avalim@unisc.br > ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9611-3103>

ABSTRACT

Introduction: Asymptomatic hyperuricemia (AH) is common in patients with chronic kidney disease (CKD) and may be a risk for kidney injury.

Objective: to evaluate the use of allopurinol in the progression of chronic kidney disease and asymptomatic hyperuricemia.

Methods: retrospective case-control study with data collection from medical records in a specialized center from 2006 to 2020. Eighty patients, in stages 3 and 4 of CKD, with HA, were separated into two groups. Case group included 40 patients who received allopurinol and control group included 40 patients who did not receive medication. Follow-up for 24 months and with 4 semiannual review consultations. The serum uric acid level and the glomerular filtration rate, estimated by the CKD-EPI formula, were compared at each visit within the group and between groups using mean, standard deviation and analysis of variance (ANOVA).

Results: the mean serum uric acid decreased in all revision visits in the allopurinol group, and there was a significant increase in the mean eGFR after allopurinol onset ($p < 0.001$). No patient in the allopurinol group developed chronic end-stage renal disease (ESRD) in 24 months ($p < 0.001$). These results were not observed in the control group.

Conclusion: allopurinol was useful to reduce serum uric acid levels, improve renal function and delay the progression to ESRD in patients with asymptomatic hyperuricemia.

Key words: Allopurinol; Chronic Kidney Disease; Glomerular Filtration Rate; Hyperuricemia; Uric Acid.

RESUMO

Introdução: hiperuricemia assintomática (HA) é comum em pacientes com doença renal crônica (DRC) e pode ser um risco para lesão renal.

Objetivo: avaliar o uso do alopurinol na progressão da doença renal crônica e hiperuricemia assintomática.

Métodos: estudo caso-controle retrospectivo com coleta de dados em prontuários em um centro especializado de 2006 a 2020. Oitenta pacientes, nos estágios 3 e 4 da DRC, com HA, foram separados em dois grupos. Grupo caso incluiu 40 pacientes que receberam alopurinol e grupo controle incluiu 40 pacientes que não receberam medicamento. Acompanhamento por 24 meses e com 4 consultas semestrais de revisão. O nível sérico de ácido úrico e a taxa de filtração glomerular, estimada pela fórmula do CKD-EPI, foram comparados em cada consulta dentro do grupo e entre os grupos usando média, desvio padrão e análise de variância (ANOVA).

Resultados: o ácido úrico sérico médio reduziu em todas as consultas de revisão no grupo alopurinol, e houve aumento significativo das TFGe médias após início do alopurinol ($p < 0,001$). Nenhum paciente do grupo alopurinol evoluiu para Doença Renal Crônica Terminal (DRCT) em 24 meses ($p < 0,001$). Estes resultados não foram observados no grupo controle.

Conclusão: o alopurinol foi útil para reduzir os níveis de ácido úrico sérico, melhorar a função renal e retardar a evolução para DRCT em pacientes com hiperuricemia assintomática.

Palavras-chave: Ácido úrico; Alopurinol; Hiperuricemia; Doença Renal Crônica; Taxa de Filtração Glomerular.

ARTIGO II

PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA: PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E DE SAÚDE.

* Elaborado conforme as normas da revista: “Ciência & Saúde Coletiva”

Qualis Capes: B1; Fator de Impacto: 1,008

Área: Interdisciplinar

Situação: submetido

PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA: PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E DE SAÚDE.

PATIENT WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA: HEALTH AND SOCIODEMOGRAPHIC PROFILE.

- Maria Elaine Latosinki Santos de Souza - Souza MELS - < mariaelaine@unisc.br > ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4647-1222>;
- Lia Gonçalves Possuelo - Possuelo LG - < liapossuelo@unisc.br > ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6425-3678>;
- Andreia Rosane de Moura Valim - Valim ARM - < avalim@unisc.br > ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9611-3103>.

ABSTRACT

Introduction: Asymptomatic hyperuricemia (AH) can be a risk for chronic kidney injury.

Objective: The objective of this study was to characterize the clinical and sociodemographic profile of patients with chronic kidney disease (CKD) and AH treated at the outpatient clinic of a specialized center. **Methods:** Retrospective cohort study with data collection from medical records, between the years 2006 and 2020. 80 patients with AH grouped in stages 3 and 4 of CKD were included. The variables were analyzed using a sociodemographic and health questionnaire in the first consultation with a 24-month follow-up. **Results:** Forty-one men and 39 women with a mean age of 64.36 years. There was a predominance of patients in CKD stage 3 (72.5%), men were classified in stages 3a and 3b, while women were classified in stages 3b and 4 ($p = 0.002$). The serum uric acid (AU) and SD in men was 8.38 ± 1.462 and in women 7.59 ± 1.065 ($p = 0.008$). Men ate less of a purine-restricted diet compared to women ($p < 0.001$). The underlying diseases that predominated were hypertension and diabetes ($p =$

0.064). The average proteinuria was 287 mg / 24 hours in men and 762 mg / 24 hours in women ($p = 0.079$). **Conclusion:** The patient profile of the study is predominantly elderly and middle-aged, in stage 3 of CKD and with AU on average 7.99 mg / dL. With some gender differences, men who are mostly hypertensive, do not follow a restrictive diet, with a higher AU value and with moderate kidney disease. Already, women have more diabetes, relatively more intense proteinuria and are classified in the most severe stages of CKD.

Key words: Chronic kidney disease; Health Profile; Hyperuricemia.

RESUMO

Introdução: A hiperuricemia assintomática (HA) pode ser um risco para injúria renal crônica.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil clínico e sociodemográfico de pacientes com doença renal crônica (DRC) e HA atendidos no ambulatório de um centro especializado.

Métodos: Estudo de coorte retrospectiva com coleta de dados em prontuários, entre os anos 2006 e 2020. Foram incluídos 80 pacientes com HA agrupados nos estágios 3 e 4 da DRC. As variáveis foram analisadas utilizando-se um questionário sociodemográfico e de saúde na primeira consulta com seguimento de 24 meses.

Resultados: Quarenta e um homens e 39 mulheres com média de idade de 64,36 anos. Houve predomínio de pacientes no estágio 3 da DRC (72,5%), os homens foram classificados nos estágios 3a e 3b, enquanto as mulheres nos estágios 3b e 4 ($p = 0,002$). O ácido úrico (AU) sérico e dp nos homens foi $8,38 \pm 1,462$ e nas mulheres $7,59 \pm 1,065$ ($p = 0,008$). Os homens faziam menos dieta restrita em purinas comparado às mulheres ($p < 0,001$). As doenças de base que preponderaram foram hipertensão e diabetes ($p = 0,064$). A proteinúria média foi 287 mg/ 24 horas nos homens e 762 mg/24 horas nas mulheres ($p = 0,079$). **Conclusão:** O perfil de paciente do estudo é de predomínio de idosos e de meia-idade, no estágio 3 da DRC e com AU em média 7,99 mg/dL. Com algumas

diferenças de gênero, os homens majoritariamente hipertensos, não seguem dieta restritiva, com valor de AU mais elevado e com de doença renal moderada. Já, as mulheres têm mais diabetes, proteinúria relativamente mais intensa e são classificadas nos estágios mais graves da DRC.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Hiperuricemia; Perfil de saúde.

CAPÍTULO III
CONCLUSÕES GERAIS

CONCLUSÕES GERAIS

Diante dos resultados desse estudo, foi possível caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com hiperuricemia assintomática, atendidos em um centro especializado em doentes renais crônicos. Também foi possível observar que a ULT com alopurinol reduziu o ácido úrico sérico para valores dentro dos limites da normalidade, melhorou a função renal (aumentou TFGe) e diminuiu o risco de DRCT nos pacientes incluídos na pesquisa.

- O perfil é de um sujeito majoritariamente no estágio 3 da DRC (42,5%, $p < 0,002$), ou seja, com doença renal moderada, sem especificidade para o sexo, na faixa etária dos adultos e dos idosos e de outras etnias que não preta.
- Perfil de homens com DRC e HA atendidos em nível ambulatorial: não fazem dieta restrita em purinas ($p < 0,001$), têm ácido úrico sérico mais elevado que as mulheres ($p < 0,008$), têm mais hipertensão arterial ($p < 0,064$) e são classificados nos estágios mais leves da DRC ($p < 0,002$).
- Perfil de mulheres com DRC e HA atendidas a nível ambulatorial: fazem dieta pobre em purina ($p < 0,001$), têm ácido úrico sérico mais baixo ($p < 0,008$), têm mais diabetes e outras comorbidades ($p < 0,064$) e são classificadas nos estágios mais avançados da DRC ($p < 0,002$).
- Em relação ao estudo que comparou duas formas diferentes de tratar a hiperuricemia assintomática, os resultados observados com o uso medicamento alopurinol foram que a média do ácido úrico sérico reduziu em todas as consultas nesse grupo. Houve diferença estatística nos níveis médios de ácido úrico entre as seguintes consultas: T0-T1, entre T0-T2, entre T0-T3 ($p < 0,001$) e T1-T3 ($p = 0,005$). Enquanto no grupo controle, os valores médios do ácido úrico sérico apresentaram uma tendência de aumento gradual ao longo do acompanhamento de 24 meses ($p < 0,081$).
- Sobre os resultados na função renal, dos pacientes que receberam de 100 a 300 mg por dia de alopurinol continuamente, houve melhora das TFGe médias entre todas as consultas seguintes ao início da ULT ($p < 0,001$), com exceção entre T1 e T2 ($p = 0,215$). Nenhum paciente do grupo alopurinol evoluiu para DRC terminal ao final acompanhamento de 24 meses ($p < 0,001$). Estes resultados não foram observados no grupo controle. Nenhuma melhora na TFGe média foi observada no grupo controle. Houve diferença estatisticamente significativa nas médias da TFGe comparadas entre todas as consultas no grupo controle (p

< 0,001). Em 4 pacientes a TFGe foi reduzindo até o estágio terminal da DRC ($p < 0,001$), sendo necessário iniciar em TRS com diálise.

- Podemos destacar que, no nosso estudo, o uso alopurinol foi útil para reduzir o ácido úrico sérico, proteger a função renal e diminuir o risco de DRCT. Evidenciou-se que a ULT para hiperuricemia assintomática, trouxe benefícios clínicos consistentes em pacientes renais crônicos atendidos em um centro especializado, onde as prescrições, o acompanhamento de resultados e eventos adversos subjacentes foram adequadamente conduzidos.

CAPÍTULO IV
NOTA À IMPRENSA

O MEDICAMENTO ALOPURINOL PODE NORMALIZAR O ÁCIDO ÚRICO NO SANGUE E MELHORAR O FUNCIONAMENTO DOS RINS?

O Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde — Mestrado e Doutorado (PPGPS) da Universidade de Santa Cruz do Sul — UNISC, em parceria com o Hospital São Sebastião Mártir, tem o prazer de divulgar os resultados da pesquisa “Avaliação do uso de Alopurinol na Doença Renal Crônica e hiperuricemia assintomática”. Esse estudo foi realizado para avaliar se o medicamento alopurinol oral poderia proteger os rins da doença crônica provocada por níveis elevados de ácido úrico no sangue.

A pesquisa é resultado da dissertação da mestrandia Maria Elaine Latosinski Santos de Souza, sob orientação da Profa. Dra. Andreia Rosane de Moura Valim e co-orientada pela Profa. Dra. Lia Gonçalves Possuelo. Estudo desenvolvido no Ambulatório de Renais Crônicos da Unidade Renal do Hospital São Sebastião Mártir em Venâncio Aires e no complexo da universidade, tendo como objetivo verificar se o medicamento alopurinol reduz os valores de ácido úrico no sangue de pacientes renais e sua eficácia contra a evolução desfavorável da doença renal crônica.

O estudo incluiu dados coletados de 80 prontuários médicos, onde as informações sociodemográficas e de saúde dos pacientes serviram inicialmente para caracterizar o perfil dos doentes renais da pesquisa. O perfil é de um sujeito no estágio de doença renal moderada (estágio 3), com ácido úrico no sangue em média 7,99 mg/dL, sendo os homens predominantemente hipertensos, enquanto o diagnóstico de diabetes predominou entre as mulheres. Os pesquisadores conseguiram demonstrar também a eficácia do medicamento alopurinol para reduzir o ácido úrico, melhorar a função renal e prevenir a doença renal grave com necessidade de diálise ou transplante de rim nos 24 meses de acompanhamento definido para a pesquisa. Foi o acompanhamento regular, com consultas de revisão a cada 6 meses, uma condição essencial para garantir a segurança na prescrição do fármaco.

Com este estudo espera-se destacar o perfil do paciente que poderá se beneficiar com a terapia proposta e informar que o tratamento de níveis elevados de ácido úrico no sangue pode melhorar a evolução da doença renal crônica desde que os pacientes sejam muito bem orientados e acompanhados durante todo o período de uso do medicamento alopurinol.

CAPÍTULO V
RELATÓRIO DE CAMPO

RELATÓRIO DE CAMPO

A presente pesquisa, com foco em pacientes renais crônicos com hiperuricemia assintomática, consiste em um estudo observacional retrospectivo com coleta de dados em prontuários médicos, em um único centro especializado em doenças renais. O estudo objetivou comparar dois grupos que receberam abordagens terapêuticas diferentes para hiperuricemia assintomática e ainda caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes renais crônicos incluídos na pesquisa.

A população do presente estudo foram doentes renais crônicos oriundos da Rede Básica de Saúde (Unidade Básica de Saúde - UBS) da Micro-Região de Saúde do município de Venâncio Aires, no Vale do Rio Pardo, região central do Rio Grande do Sul. Os pacientes foram encaminhados, por médicos generalistas ou de outras especialidades clínicas e cirúrgicas, para avaliação e acompanhamento regular com o médico nefrologista no Ambulatório de Renais Crônicos do Hospital São Sebastião Mártir localizado no mesmo município. Os sujeitos da pesquisa foram atendidos em consultas externas e seus dados pessoais e de saúde registrados em prontuários de papel ao longo do tempo.

A pesquisa foi realizada em duas etapas, a primeira etapa foi de busca e revisão de prontuários, e a segunda etapa de coleta e tabulação de dados e conseguinte análise estatísticas dos resultados. A pesquisadora principal, que é um dos médicos nefrologistas que atendem no referido ambulatório de renais crônicos, onde a pesquisa se desenvolveu, demonstrou naturalidade com o manuseio dos referidos prontuários. Porém, para a execução das análises de dados, foi realizada uma capacitação prévia da pesquisadora principal pelos professores orientadores que acompanharam todo o desenvolvimento do processo. Também foram necessários encontros da pesquisadora principal com os orientadores para definir várias questões referentes à pesquisa mas, a partir de maio de abril de 2020, todas as reuniões necessárias foram de modo virtual devido à Pandemia do Coronavírus.

Na primeira etapa da pesquisa, foram objetivamente selecionados 80 prontuários de cerca de 5.000 prontuários de atendimentos ocorridos em 28 anos de funcionamento do citado ambulatório. Para vencer esta fase inicial da pesquisa, foi necessário examinar cuidadosamente cada prontuário de papel, para encontrar aqueles com os dados necessários e indispensáveis para preencher todos os critérios de inclusão do estudo. Foram enfrentadas limitações inerentes ao uso de prontuários médicos de papel como: ausência de uma padronização clínica de

profissionais que não seguiram uma cronologia adequada nas consultas ou na prescrição, abertura de novos prontuários de maneira desnecessária, possíveis erros nos registros em cada prontuário, falta de algum resultado de exame, letra ilegível e fragilidade do material. Um trabalho metuculoso, solitário e de extrema responsabilidade que durou mais de 4 meses. Finalmente, os 80 prontuários que faziam parte da pesquisa foram separados em dois grupos: grupo caso (Alopurinol), com 40 pacientes que receberam o medicamento alopurinol na dose de 100 a 300mg por dia para tratar hiperuricemia assintomática por no mínimo 24 meses; e grupo controle, com 40 pacientes que não receberam nenhum medicamento para reduzir o ácido úrico sérico.

Na segunda fase, foi aplicado o Questionário Sociodemográfico e de Saúde, previamente elaborado durante o Projeto de Pesquisa, para onde os dados dos prontuários foram transcritos. Os dados do Questionário Sociodemográfico e de Saúde foram tabulados em planilha eletrônica no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20.0, alimentado o banco de dados da pesquisa.

No seguimento da pesquisa, foram feitas as análises estatísticas das variáveis coletadas, o que demandou mais reuniões virtuais da pesquisadora principal com as orientadoras, uma vez que o distanciamento social exigido no enfrentamento do COVID 19, infelizmente, inviabilizou a convivência dos pesquisadores.

Inicialmente, foram feitas as análises estatísticas dos dados que seriam utilizados para a elaboração do artigo 2 dessa dissertação, intitulado: PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA: PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E DE SAÚDE.

Posteriormente, foram feitas as análises dos resultados que seriam utilizados para a elaboração do artigo 1, o artigo principal da dissertação, intitulado: AVALIAÇÃO DO USO DE ALOPURINOL NA DOENÇA RENAL CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA.

No acompanhamento de paciente portadores de DRC estão envolvidos profissionais de diversas áreas que juntos tentam ultrapassar novos desafios com as melhores práticas atuais para tratamento da doença renal. São pesquisadores, engenheiros, enfermeiros, farmacêuticos, médicos, equipes de saúde, gestores em saúde, entre outros, que detectam, pesquisam e desenvolvem técnicas adequadas para superar novas complicações redutoras da expectativa de

vida dos renais crônicos (SHI et al., 2018). A interdisciplinaridade é uma característica da ciência aplicada na nefrologia a julgar por ter conseguido desenvolver um “rim” artificial efetivo que permite a sobrevivência dos pacientes em hemodiálise por tempo indeterminado. Surgem a cada dia novos desafios, pois com o envelhecimento populacional, tratamentos de comorbidades, novos fármacos, obesidade, entre outros, delineiam-se novas demandas para profissionais comprometidos com os pacientes que padecem com a DRC (NICOLL et al., 2018).

Na interdisciplinaridade necessária para assistência e para a promoção da saúde observa-se uma tendência a aumentar a organização e a interação entre os diferentes sub-campos da ciência, diminuindo a fragmentação em especialidades (PAN et al., 2012).

Figura 1 – Atendimento no Ambulatório de Renais Crônicos do Hospital São Sebastião Mártir, Venâncio Aires, RS.



Fonte: acervo da autora.

REFERÊNCIAS

- AZEVEDO, V. F. et al. Revisão crítica do tratamento medicamentoso da gota no Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 57, n. 4, p. 346-355, 2016.
- BARDIN, T.; RICHETTE, P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 26, n. 2, p. 186–191, 2014.
- BAYRAM, D. et al. The effects of allopurinol on metabolic acidosis and endothelial functions in chronic kidney disease patients. *Clinical and Experimental Nephrology*, v. 19, n. 3, p. 443-9, 2015.
- BOSE, B. et al. Effects of uric acid-lowering therapy on Renal Outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 29, n. 2, p. 406-413, 2014.
- CANZIANI, M. E. F.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: Manual prático uso diário ambulatorial e hospitalar. 2. ed. revisada e ampliada. São Paulo: Livraria Balieiro, n. 1-3, p. 1-51, 2017.
- CHANG, H. Y. et al. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population. *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.
- CHIZYNSKI, K.; RÓZYCKA, M. Hyperuricemia. *Pol Merkur Lekarski*, v. 19, n. 113, p. 693–696, 2005.
- CHO, S. et al. The Prevalence of Hyperuricemia Sharply Increases from the Late Menopausal Transition Stage in Middle-Aged Women. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 3, p. 296, 2019.
- CRUZ, BORIS AFONSO. Gota. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 46, n. 6, p. 419-422, 2006.
- DESCO, M. et al. Xanthine oxidase is involved in free radical production in type 1 diabetes: protection by allopurinol. *Diabetes*, v. 51, n. 4, p. 1118-24, 2002.
- FEIG D.I. et al. Uric acid and the origins of hypertension. *Journal of Pediatrics*, v. 162, n. 5, p. 896-902. 2013.
- FEINMAN, J. et al. Pancytopenia caused by allopurinol and azathioprine interaction in a heart transplant patient: a case report. *European Heart Journal - Case Reports*, v. 4, n. 6, p. 1-4, 2020.

FITZGERALD, J.D. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Research (Hoboken)*, v. 72, n. 6, p. 744–760, 2020.

GOICOECHEA, M. et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, v. 5, n. 8, p. 1388-1393, 2010.

GOLMOHAMMADI, S. et al. Allopurinol against progression of chronic kidney disease. *Iranian Journal Kidney Disease*, v. 11, n. 4, p. 286-293, 2017.

HAIR, P. I.; McCORMACK, P.; KEATING, G. M. Febuxostat. *Drugs*, v. 68, n. 13, p. 1865-1874, 2008.

HALL, J. E.; GUYTON, A. C. *Guyton & Hall: tratado de fisiologia médica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, v. 1, n. 3, p. 27-42, 2011.

HSU, C. et al. Risk factors for end-stage renal disease. *Archives of Internal Medicine*, v. 169, n. 4, p. 342–350, 2009.

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.

KANG, D.H, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, v.13, n.12, p. 2888-97, 2002.

KANG, DH, 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. 3553-62, 2005.

KANJI, T. et al. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*, v. 16, n. 1, p. 19-20, 2015.

KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*, v. 3, n. 1, p. 1-150, 2013.

K/DOQI Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 39, n. 2, p. 46–75, 2002.

KEENAN, ROBERT. THOMAS. The biology of urate. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 50, n. 3, p. S2–S10, 2020.

KHANNA, D. et al. American college of rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic non pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Research*, v. 64, n. 10, p. 1431–1446, 2012.

KIRSZTAJN, G. M. et al. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 43, n. 4, p. 257-264, 2007.

KRISHNAMURTHY, A. et al. The effect of allopurinol on renal function. *Journal of Clinical Rheumatology*, v. 23, n. 1, p. 1-5, 2017.

LEVEY, A. S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Annals of Internal Medicine*, v. 130, n. 6, p. 461-470, 1999.

LEVEY, A. S. et al. Chronic kidney disease. *The Lancet*, v. 379, n. 9811, p. 14–20, 2012.

LEVY, G. et al. Urate-lowering therapy in moderate to severe chronic kidney disease. *The Permanente Journal*, v. 22, n. 17, p. 142, 2018.

LI, X.; LIU, J.; MA, L. Pharmacological urate-lowering approaches in chronic kidney disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 15, n. 166, p. 186-196, 2019.

LI, L.; ZHANG, Y.; ZENG, C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *American Journal Translational Research*, v. 12, n. 7, p. 3167-3181, 2020.

LIPKOWITZ, MICHAEL STEVEN. Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Current Rheumatology Reports*, v. 14, n. 2, p. 179-188, 2012.

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.

MAZZALI, M. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, v. 282, n. 6, p. 991-997, 2002.

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.

NASHAR, K.; FRIED, L. F. Hyperuricemia and the progression of chronic kidney disease: is uric acid a marker or an independent risk factor? *Advances in chronic kidney disease*, v. 19, n. 6, p. 386–391, 2012.

NERY, R. A. et al. Uric acid and tissue repair. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, v. 28, n. 4, p. 4-7, 2015.

NEVES, M. et al. Inquérito brasileiro de diálise 2019, Brazilian dialysis survey 2019. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, p. 1–11, 2021.

NICOLL, R. et al. Models of care for chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrology*, v. 23, n. 5, p. 389–396, 2018.

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.

PAN, R. K. et al. The evolution of interdisciplinarity in physics research. *Scientific Reports*, v. 2, n. 551, p. 1-8, 2012.

PISANO, A. et al. Xanthine oxidase inhibitors for improving renal function in chronic kidney disease patients: an updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 31, n. 18, p. 11, 2017

RANG, H.P. et al. Fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores. *Rang & Dale Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, v.1 n.26, p. 330-331, 2016.

RICHETTE, P.; LATOURTE, A.; BARDIN, T. Cardiac and renal protective effects of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford, England)*, v. 57, n. 1, p. i47–i50, 2018.

ROMÃO JUNIOR, João Egídio. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 26, n. 3, p. 1-3, 2004.

RYU, E.S, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, v. 304, n. 5, p. 471-80, 2013.

SÁNCHEZ-LOZADA, LAURA-GABRIELA. The Pathophysiology of Uric Acid on Renal Diseases. *Contributions to Nephrology*, v. 192, p. 17–24, 2018.

SANTOS, Felipe Dunin. Gota: uma revisão. *Revista Médica da UFPR*, v. 3, n. 1, p. 25–31, 2016.

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*, v. 69, n. 3, p. A7–A8, 2017.

SARAN, R. et al. US renal data system 2018 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 73, n. 3, p. A7–A8, 2019.

SATIRAPOJ, B. et al. Benefits of allopurinol treatment on blood pressure and renal function in patients with early stage of chronic kidney disease. *Journal of the Medical Association of Thailand*, v. 98, n. 12, p. 1155–1161, 2015.

SATO, Y. et al. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nature Reviews Nephrology*, v. 15, n. 12, p. 767-775. 2019.

SESSO, R. C. et al. Inquérito brasileiro de diálise crônica 2016. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 39, n. 3, p. 261–266, 2017.

SHAO, C. et al. Effect of a health belief model-based education program on patients belief, physical activity, and serum uric acid: A randomized controlled trial patient. *Patient Preference Adherence*, v. 12, p. 1239–1245, 2018.

SHI, Y. et al. The effectiveness of multidisciplinary care models for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *International Urology and Nephrology*, v. 50, n. 2, p. 301–312, 2018.

SINGH, J. A. et al. Risk factors for gout and prevention: A systematic review of the literature. *Current Opinion in Rheumatology*. v. 23, n. 2, p. 192-202, 2011.

SOARES, A. A. et al. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v. 47, n. 9, p. 1023-1024, 2009.

TAKAHASHI, S. et al. Effects of combination treatment using anti-hyperuricemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 62, n. 6, p. 572–575, 2003.

THOMÉ, F. S. et al. Inquérito brasileiro de diálise crônica 2017. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 41, n. 2, p. 208, 2019 .

TOMSON, C: TAYLOR, D. Chronic kidney disease management of chronic kidney disease. *Medicine*, v. 43, n. 8, p. 454–461, 2015.

TSAI, CW. et al. Serum uric acid and progression of kidney disease: A longitudinal analysis and mini-review. *PLoS One*, v. 12, n. 1, p. 1-16, 2017.

VIVEKANAND, J. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*, v. 382, n. 9888, p. 260–272, 2013.

WEBSTER, A.C. et al. Chronic kidney disease. *The Lancet*, v. 389, n. 10075, p. 1238-1252, 2017.

WELLS, B.G. et al. Distúrbios articulares e ósseos. Gota e hiperuricemia: Manual de Farmacoterapia. 9. ed. Porto Alegre. AMGH, v.1 n.1, p. 1-8, 2016.

YAMANAKA, M. Essence of the Revised Guideline for the Management of Hyperuricemia and Gout. *Japan Medical Association Journal*, v. 55, n. 4, p. 324–329, 2012.

YELKEN, B. et al. Reduction of uric acid levels with allopurinol treatment improves endothelial function in patients with chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*, v. 77, n. 4, p. 275-82, 2012.

YU, M.A. et al. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *Journal of Hypertension*, v. 28, n. 6, p. 1234–1242, 2010.

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.

ANEXOS

ANEXO A – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E DE SAÚDE

| |
|---|
| <p>01. Dados do prontuário: NÚMERO DO PRONTUÁRIO: _____ SIGLA DO NOME _____ DATA DA COLETA DOS DADOS: ___ / ___ / ___ HORA: ___:___ NOME DO RESPONSÁVEL PELA COLETA: _____</p> |
| <p>Dados do sujeito do prontuário: 01.Nome _____ 02.Idade _____ 03.Sexo _____</p> |
| <p>04.Cor da pele: preta ___ outras ___ 05. Peso: _____ 06. Pressão Arterial: _____</p> |
| <p>07.CID Principal: _____ 08. CID Secundário: _____</p> |
| <p>Quantidade de medicações usadas diariamente e quais: 09. Um medicamento diário: _____ 10. Dois medicamentos diário: _____ 11. Três ou mais medicamentos diário: _____</p> |
| <p>Usa medicação que diminui a excreção de ácido úrico na urina? Qual? 12. Sim. _____ 13. Não _____</p> |
| <p>Usa medicação que aumenta a excreção de ácido úrico na urina? Qual? 14. Sim. _____ 15. Não _____</p> |
| <p>Faz restrição na dieta de alimento rico em purina? 16.Sim. _____ 17. Não _____</p> |
| <p>T0 – 18. Resultados de exames na data: ___ / ___ / ___ Categoria da DRC: _____ TFGe _____ Ac Úrico _____ Creatinina sérica _____ DCE _____ Creatinina urinária _____ Proteinúria de 24h _____ Hg _____ Ca _____ P _____ PTH _____ Albumina _____ TGP _____</p> |
| <p>T1 – 19. Resultados de exames na data: ___ / ___ / ___ Categoria da DRC: _____ TFGe _____ Ac Úrico _____ Creatinina sérica _____ DCE _____ Creatinina urinária _____ Proteinúria de 24h _____ Hg _____ Ca _____ P _____ PTH _____ Albumina _____ TGP _____</p> |
| <p>T2 – 20. Resultados de exames na data: ___ / ___ / ___ Categoria da DRC: _____ TFGe _____ Ac Úrico _____ Creatinina sérica _____ DCE _____ Creatinina urinária _____ Proteinúria de 24h _____ Hg _____ Ca _____ P _____ PTH _____ Albumina _____ TGP _____</p> |
| <p>T3 – 21. Resultados de exames na data: ___ / ___ / ___ Categoria da DRC: _____ TFGe _____ Ac Úrico _____ Creatinina sérica _____ DCE _____ Creatinina urinária _____ Proteinúria de 24h _____ Hg _____ Ca _____ P _____ PTH _____ Albumina _____ TGP _____</p> |

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNISC.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do uso de alopurinol na doença renal crônica e hiperuricemia assintomática.

Pesquisador: MARIA ELAINE LATOSINSKI SANTOS DE SOUZA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 24394019.0.0000.5343

Instituição Proponente: Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.713.843

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa da mestranda Maria Elaine Latosinski Santos de Souza, sob título Avaliação do uso de alopurinol na doença renal crônica e hiperuricemia assintomática, apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde - Mestrado da UNISC, sob a orientação da Profa. Andreia Rosane de Moura Valim.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Avaliar o uso de alopurinol na progressão da DRC (Doença Renal Crônica) em pacientes com hiperuricemia assintomática.

Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes incluídos avaliados;
- Avaliar se o alopurinol reduz os níveis séricos de ácido úrico no tratamento de pacientes renais crônicos com hiperuricemia assintomática;
- Identificar a contribuição do uso de alopurinol na melhora da função renal em pacientes com doença renal crônica mantidos com níveis de ácido úrico sérico em valores próximos a 5,0 mg/dL;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como não terá contato com os sujeitos, os riscos dizem respeito à pesquisa.

Riscos:

Endereço: Av. Independência, nº 2293 -Bloco 13, sala 1306
Bairro: Universitário **CEP:** 96.815-900
UF: RS **Município:** SANTA CRUZ DO SUL
Telefone: (51)3717-7680 **E-mail:** cep@unisc.br

ANEXO C – NORMAS DAS REVISTAS PARA A SUBMISSÃO E FORMATAÇÃO DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS

ARTIGO I

As normas da Revista “Nephrology” podem ser encontrados no *link* seguinte:

<https://onlinelibrary.wiley.com/page/journal/14401797/homepage/ForAuthors.html>

ARTIGO II

As normas da Revista “Ciência & Saúde Coletiva” podem ser encontradas no *link* seguinte:

<http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/submissao/como-submeter-seu-artigo/25>

ANEXO D – COMPROVANTE SUBMISSÃO ARTIGO II, E-mail.

Ciência & Saúde Coletiva – Qualis Periódicos B1

De: Ciência & Saúde Coletiva <onbehalf@manuscriptcentral.com> Assunto: Ciência & Saúde Coletiva - Manuscript ID CSC-2020-3513 Data: 16 de setembro de 2020 16:50:45 BRT

Para: mariaelaine@unisc.br, mariaelainelss@yahoo.com.br

Cc: mariaelaine@unisc.br, mariaelainelss@yahoo.com.br, avalim@unisc.br, liapossuelo@unisc.br

Responder A: danuziacienciaesaudecoletiva@gmail.com

16-Sep-2020

Dear Mrs. de Souza:

Your manuscript entitled "PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA: PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E DE SAÚDE.

Patient with chronic kidney disease and asymptomatic hyperuricemia: health and sociodemographic profile." has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Ciência & Saúde Coletiva.

Your manuscript ID is CSC-2020-3513.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Ciência & Saúde Coletiva.

Sincerely,

Ciência & Saúde Coletiva Editorial Office

ANEXO E – COMPROVANTE SUBMISSÃO ARTIGO II, Website
Ciência & Saúde Coletiva – Qualis Periódicos B1

ScholarOne Manuscripts 16/09/2020 16:5

ScholarOne Manuscripts™ Maria Elaine de Souza Instructions & Forms Help

SCIELO Ciência & Saúde Coletiva

Home / Author

Author Dashboard / Submission Confirmation

Submission Confirmation

Thank you for your submission

| | |
|-----------------------|---|
| Submitted to | Ciência & Saúde Coletiva |
| Manuscript ID | CSC-2020-3513 |
| Title | PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA E HIPERURICEMIA ASSINTOMÁTICA: PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E DE SAÚDE. Patient with kidney disease and asymptomatic hyperuricemia: health and sociodemographic profile. |
| Authors | de Souza, Maria Elaine Valim, Andréia Possuelo, Lia |
| Date Submitted | 16-Sep-2020 |

Author D

<https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo> Página 1 de 2