



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

NATHALIA KARINA NOBRE ALECRIM MOREIRA

**AVALIAÇÃO DA QUEDA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ASSOCIADA
À HIPERURICEMIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
AVANÇADA**

Recife
2019

NATHÁLIA KARINA NOBRE ALECRIM MOREIRA

**AVALIAÇÃO DA QUEDA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ASSOCIADA
À HIPERURICEMIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
AVANÇADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Etiopatogenia, Diagnóstico e Tratamento de Doenças

Orientador: Prof^ª. Dra. Lucila Maria Valente

Coorientador: Prof^º. Dr. Luis Henrique Bezerra Cavalcanti Sette

Recife

2019

NATHÁLIA KARINA NOBRE ALECRIM MOREIRA

**AVALIAÇÃO DA QUEDA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ASSOCIADA
À HIPERURICEMIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA
AVANÇADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Aprovado em: 21/08/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Lucila Maria Valente (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dra. Claudia Diniz Lopes Marques (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Frederico Castelo Branco Cavalcanti (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

À minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Prof. Lucila Maria Valente, por ser desde sempre uma inspiração. Obrigada por toda confiança depositada em mim desde a época da graduação e por toda ajuda neste projeto.

Ao meu co-orientador Luis Sette, por ser um modelo de profissional, pesquisador e professor que eu desejo seguir.

Aos meus pais Leny e Fred, que sempre me apoiaram em cada passo da minha formação.

Ao meu marido Thiago, por compartilhar dos meus sonhos, por todo amor e carinho e por compreender meus momentos de ausência.

Ao meu filho Lucas, por alegrar os meus dias.

Às minhas irmãs Érika e Ellen, pelo suporte de sempre. À minha irmã Laura, pelo apoio incondicional e pelas múltiplas revisões deste trabalho.

Aos pacientes, sem os quais este trabalho não existiria.

À toda equipe do ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas -UFPE por disponibilizar o espaço para esta pesquisa e por toda ajuda durante a coleta dos dados.

Às amigas Christyanne Rodrigues e Mayara Dourado, pelos estímulos mútuos para concluirmos nossos trabalhos e a todos meus colegas de turma do mestrado

RESUMO

A hiperuricemia é comum na doença renal crônica (DRC). Em diversos estudos o ácido úrico (AU) foi identificado como fator de risco para o desenvolvimento de DRC. Entretanto, a participação da hiperuricemia na progressão da DRC permanece desconhecida, especialmente nos estágios mais avançados da doença renal. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre os níveis séricos de AU e a queda da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em indivíduos portadores de DRC estágios IIIb-V. Foi realizado uma coorte retrospectiva com pacientes com DRC e TFGe $<45\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Os pacientes foram classificados em hiperuricêmicos se AU $>7,0\text{mg}/\text{dL}$ e separados em quartis de acordo com o nível sérico de AU. O desfecho primário foi a variação longitudinal da TFGe e os desfechos secundários foram a evolução para terapia renal substitutiva (TRS) ou óbito, piora de estágio da DRC, taxa anual de queda de TFGe e classificação em rápido progressor (RP). Foram incluídos 328 pacientes, 214 com hiperuricemia e 114 com níveis normais de AU. Na divisão em quartis, 83 pacientes no primeiro quartil (AU $\leq 6,60\text{mg}/\text{dL}$), 81 pacientes no segundo quartil (AU 6,61 a 7,61mg/dL), 83 pacientes no quartil 3 (AU 7,62 a 8,78mg/dL) e 82 pacientes no quartil mais alto (AU 8,79 a 14,43mg/dL). A média de queda da TFGe foi $2,4 \pm 5,0 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2/\text{ano}$. Não houve diferença entre a curva de queda da TFGe entre os grupos com e sem hiperuricemia ($p = 0,074$) ou entre os quartis ($p = 0,526$). Foram classificados como RP 22,8% dos pacientes com normouricemia e 19,2% daqueles com AU elevado ($p=0,343$). Na divisão por quartis, a classificação em RP foi de 22,9, 17,3, 19,5 e 22,0% para quartil 1 a 4, respectivamente ($p=0,765$). Cento e dez pacientes evoluíram para TRS ou óbito durante o acompanhamento. Também não houve diferença entre os grupos ($p=0,464$) e os quartis ($p=0,771$). A piora de estágio ocorreu para 134 pacientes, não houve diferença significativa entre os grupos (32,6 vs. 42,1% para hiper e normouricemia, respectivamente – $p= 0,063$) ou entre os quartis (36,1, 45,7, 39,0 e 42,7% para quartil 1 a 4, respectivamente – $p=0,507$). Os dados deste estudo sugerem que a hiperuricemia não está relacionada à progressão da DRC em indivíduos com TFG $< 45 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

Palavras-chave: Insuficiência renal crônica. Taxa de filtração glomerular. Ácido úrico. Hiperuricemia.

ABSTRACT

Hyperuricemia common in chronic kidney disease (CKD). In several studies the elevated serum uric acid (UA) was identified as a risk factor for the development of CKD. However, the role of hyperuricemia in the progression of CKD remains unknown, especially in more advanced stages of renal disease. The aim of this study was to evaluate the association between serum levels of UA and decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) in individuals with stage IIIb – V CKD. A retrospective cohort study was conducted with CKD patients with eGFR <45 ml/min/1.73m². Subjects were classified as having hyperuricemia if UA > 7.0 mg/dL and stratified into quartiles according to the serum level of UA. The primary endpoint was the slope of eGFR decline and secondary outcomes were progression to renal replacement therapy (RRT) or death, worsening of eGFR category, annual rate of eGFR decline, classification as a fast progressor (FP) of CKD. A total of 328 patients were included, 214 had hyperuricemia and 114 had normal levels of UA. In the quartile division, 83 patients in the first quartile (UA ≤ 6.60mg / dL), 81 patients in the second quartile (UA 6.61 to 7.61mg / dL), 83 patients in the third quartile (UA 7.62 to 8 , 78mg / dL) and 82 patients in the highest quartile (UA 8.79 to 14.43mg / dL). The mean decline rate in eGFR was 2.4 ± 5.0 ml/min/1.73m²/year. There was no difference between the slope of eGFR between the groups with and without hyperuricemia (p = 0.074) or between the quartiles (p = 0.526). Twenty two percent of the patients with normouricemia and 19.2% of those with high UA were classified as FP (p = 0.343). In quartiles, FP classification was 22.9, 17.3, 19.5 and 22.0% for quartile 1 to 4, respectively (p = 0.765). One hundred and ten patients progressed to RRT or death during follow-up. There was also no difference between the groups (p = 0.464) and the quartiles (p = 0.771). The worsening of eGFR category occurred for 134 patients. There were no significant differences between groups (32.6 vs. 42.1% for hyper and normouricemia, respectively - p = 0.063) or between quartiles (36.1, 45.7, 39.0 and 42.7% for quartile 1 to 4, respectively - p = 0.507). The results of this study suggest that hyperuricemia is not related to the progression of CKD in individuals with eGFR <45 ml/min/1.73m².

Keywords: Chronic kidney insufficiency. Glomerular filtration rate. Uric acid. Hyperuricemia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 -	Definição de DRC segundo critérios do KDIGO	15
Quadro 2 -	Classificação e prognóstico da DRC segundo categorias de TFG e albuminúria.....	16
Figura 1 -	Metabolismo das purinas e produção do ácido úrico.	17
Figura 2 -	Condições clínicas associadas à hiperuricemia	18
Quadro 3 -	Estudos que avaliaram a associação entre níveis séricos de AU e progressão da DRC entre 2015 e 2019.	21
Figura 3 -	Modelo Teórico.....	24
Figura 4 -	Delineamento do estudo.	26
Figura 5 -	Fluxograma do Estudo	36
Figura 6 -	Variação longitudinal das médias da TFGe para os grupos com e sem hiperuricemia.....	39
Figura 7 -	Curva de Kaplan-Meier para o desfecho combinado (óbito ou evolução para TRS) e para piora do estágio da DRC segundo categoria de nível sérico de AU	40
Figura 8 -	Variação longitudinal das médias de TFGe segundo distribuição em quartis de nível sérico de AU.	42
Figura 9 -	Curva de Kaplan-Meier para o desfecho combinado (óbito ou evolução para TRS) e para piora de estágio da DRC segundo distribuição em quartis de nível sérico de AU.	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes do estudo e segundo categorias de nível sérico de AU.	37
Tabela 2 - Características laboratoriais dos pacientes de estudo e segundo categorias de nível sérico de AU.....	38
Tabela 3 - Risco Relativo para o surgimento de desfechos renais associado a hiperuricemia.....	40
Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes segundo distribuição em quartis de nível sérico de AU.	41
Tabela 5 - Características laboratoriais dos pacientes segundo distribuição em quartis de nível sérico de AU.	42
Tabela 6 - Queda anual da TFGe e classificação em rápido progressor segundo distribuição em quartis de nível sérico de AU	44
Tabela 7 - Risco de evolução para TRS ou óbito e de piora de estágio da DRC para aumento de 1mg/dL no nível sérico médio de AU avaliado por modelos de riscos proporcionais de Cox.....	44
Tabela 8 - Fatores de risco associados queda da TFGe no modelo de GEE	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de variância
AU	Ácido úrico
AVC	Acidente vascular cerebral
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
dL	decilitro
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DRC	Doença renal cônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
GEE	Equações de estimativa generalizada
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HC-UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HR	Hazard ratio
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IgA	Imunoglobulina A
IMC	Índice de massa corpórea
KDIGO	<i>Kidney disease improving global outcomes</i>
m ²	metro quadrado
mg	miligrama
min	minuto
mL	mililitro
Nº	Número
OR	Odds ratio
RAC	Relação albumina/creatinina
RNA	Ácido ribonucleico
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TAO	Transportadores de ácidos orgânicos
TAU	Proteína transportadora de ácido úrico
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TRS	Terapia renal substitutiva
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
vs.	versus

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1	DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	15
2.2	ÁCIDO ÚRICO.....	17
2.3	HIPERURICEMIA E DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	19
3	JUSTIFICATIVA.....	23
4	HIPÓTESE E MODELO TEÓRICO	24
5	OBJETIVO	25
5.1	GERAL	25
5.2	ESPECÍFICOS	25
6	METODOLOGIA	26
6.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	26
6.2	LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	27
6.3	POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	27
6.3.1	Critérios de Inclusão	27
6.3.2	Critérios de Exclusão	28
6.4	DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	28
6.4.1	Definição dos termos	28
6.4.1.1	Doença Renal Crônica	28
6.4.1.2	Hiperuricemia	28
6.4.2	Operacionalização e Categorização das Variáveis.....	29
6.4.2.1	Desfechos.....	29
6.4.2.1.1	<i>Desfecho primário</i>	<i>29</i>
6.4.2.1.2	<i>Desfechos secundários</i>	<i>29</i>
6.4.2.2	Variáveis Independentes.....	30
6.4.2.2.1	<i>Variáveis Biológicas</i>	<i>30</i>

6.4.2.2.2	<i>Variáveis Clínicas</i>	30
6.4.2.2.3	<i>Variáveis Laboratoriais</i>	31
6.5	MÉTODO DE COLETA DE DADOS.....	32
6.6	PROCESSAMENTO DE DADOS.....	32
6.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	34
7	RESULTADOS	36
8	DISCUSSÃO	46
9	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS	52
	APÊNDICE A – FICHA DE AVALIAÇÃO	57
	APÊNDICE B – SOLICITAÇÃO DE ISENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	59
	APÊNDICE C - MANUSCRITO ENVIADO AO PERIÓDICO NEPHRON (ISSN 1660-8151)	60
	ANEXO A– FICHA DE AVALIAÇÃO AMBULATORIO DRC	77
	ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	79
	ANEXO C – ORIENTAÇÕES AOS AUTORES NEPHRON	83

1 APRESENTAÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é condição de elevada prevalência e se caracteriza pela perda progressiva e irreversível da função renal (KDIGO CKD WORK GROUP, 2013). A identificação de fatores de risco modificáveis associados à progressão da DRC e a implementação de medidas para controle desses fatores são fundamentais para a prevenção da evolução desta para a doença renal crônica terminal (DRCT) (VERHAVE et al., 2014).

A progressão da DRC é um processo multifatorial (VEJAKAMA et al., 2017). Enquanto alguns fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DM), níveis de albuminúria e taxa de filtração glomerular (TFG) estão consistentemente associados à velocidade de queda da TFG, outros, como acidemia, hiperfosfatemia, dislipidemia e hiperuricemia, permanecem tema de debates científicos (YANG et al., 2014).

A elevação do ácido úrico (AU) é comumente encontrada em indivíduos com DRC, entretanto, ainda não se sabe se o AU é apenas um biomarcador de disfunção renal ou se ele participa da patogênese da lesão renal e de sua progressão (VARGAS-SANTOS; NEOGI, 2017). Há muito tempo se estuda o potencial efeito deletério da deposição de cristais de urato monossódico nos rins, mas apenas recentemente recebeu atenção os possíveis efeitos nocivos do urato solúvel no funcionamento e estrutura renal (RIDI; TALLIMA, 2017).

Embora uma metanálise publicada em 2014 tenha encontrado associação entre níveis elevados de AU e a incidência de DRC (LI et al., 2014), o papel da hiperuricemia na progressão da DRC permanece controverso, com alguns estudos mostrando correlação dos níveis de AU com a progressão da doença (NACAK et al., 2014; RINCON-CHOLES et al., 2017; TSAI et al., 2017; OH et al., 2019) enquanto outros não encontram tal associação (STURM et al., 2008; NACAK et al., 2015).

A discordância nos resultados dos estudos pode resultar de diversos fatores. Primeiro, existe grande variabilidade nas definições de progressão da DRC e de hiperuricemia. Segundo, é frequente a avaliação de uma única medida de AU, determinada como AU basal (STURM et al., 2008; NACAK et al., 2014, 2015; RINCON-CHOLES et al., 2017; TSAI et al., 2017). A avaliação da progressão da DRC relacionada apenas a esta medida ignora os efeitos que o acompanhamento médico, especializado ou não, pode ter sobre os níveis de AU, de forma que esta medida pode

não ser representativa dos níveis de AU do paciente ao longo do estudo. Finalmente, pode resultar dos diferentes estágios da DRC em que os pacientes se encontram no início do acompanhamento. De fato, enquanto a relação entre a hiperuricemia e progressão da doença renal parece ser achado frequente em estudos que avaliam pacientes com função renal normal ou DRC incipiente (KUWABARA; BJORNSTAD; et al., 2017; OH et al., 2019), poucos estudos avaliaram o seu papel na progressão da DRC avançada (CHANG et al., 2015; RINCON-CHOLES et al., 2017), especialmente naqueles pacientes com TFG_e < 45ml/min/1.73m².

O objetivo deste estudo é avaliar o risco de queda de taxa de filtração glomerular associado a hiperuricemia em pacientes com DRC avançada.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC é definida pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) como anormalidade na função ou estrutura renal, presente por mais de três meses, segundo os critérios descritos abaixo (Quadro 1) (KDIGO CKD WORK GROUP, 2013).

Quadro 1 - Definição de DRC segundo critérios do KDIGO

Critérios para DRC (qualquer dos achados abaixo presentes por > 3 meses)	
Marcadores de lesão renal (um ou mais)	Albuminúria (Excreção albumina $\geq 30\text{mg}/24\text{hrs}$; RA/C $\geq 30\text{mg}/\text{g}$ Alteração do Sedimento Urinário Anormalidades eletrolíticas ou outras anormalidades secundárias a dano tubular Anormalidades detectadas por histologia Anormalidades estruturais detectadas por exames de imagem História de transplante renal
Queda da TFG	TFG $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$

KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcome*; DRC: doença renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular, RA/C: relação albumina creatinina urinária.

Fonte: KDIGO CKD WORK GROUP, 2013.

As diretrizes também classificam a DRC em diferentes estágios de acordo com a TFG e os níveis de albuminúria conforme exposto no diagrama a seguir (Quadro 2). As diferentes categorias são classificadas de acordo com o risco de evento cardiovascular, evolução para DRCT e mortalidade.

Independentemente da causa do dano renal, o estabelecimento da DRC inicia uma sucessão de eventos que leva à DRCT. Embora alguns indivíduos apresentem doença renal estável durante anos, outros apresentam piora progressiva e rápida (GOICOECHEA et al., 2015). A variabilidade nos padrões de progressão da DRC entre diferentes indivíduos sugere que existem fatores biológicos relevantes que influenciam o curso da doença (STRINGER et al., 2013).

A DRC está associada ao aumento de mortalidade geral e por causas cardiovasculares. A relação entre DRC e mortalidade está presente mesmo com quedas discretas da TFG, entretanto se torna mais forte à medida que a TFG cai (COLLINS et al., 2015). Conhecer os fatores de risco associados à progressão da DRC é fundamental para o adequado manejo do paciente com doença renal em tratamento conservador, a fim de retardar a velocidade de queda da TFG, com impacto a longo prazo na mortalidade neste grupo de indivíduos.

Quadro 2 - Classificação e prognóstico da DRC segundo categorias de TFG e albuminúria

				CATEGORIA DE ALBUMINÚRIA		
				A1	A2	A3
				Normal a discretamente aumentada	Moderadamente aumentada	Gravemente aumentada
				<30	30-300 mg	>300
CATEGORIAS DE TFG (ml/min/1,73m ²)	I	Normal ou Elevada	>90	*	**	***
	II	Discretamente diminuída	60-89	*	**	***
	IIIa	Discretamente a Moderadamente diminuída	45-59	**	***	****
	IIIb	Moderadamente a Gravemente diminuída	30-44	***	****	****
	IV	Gravemente Diminuída	15-29	****	****	****
	V	Falência Renal	<15	****	****	****

- * Baixo risco (na ausência de outros marcadores, não define DRC)
- ** Risco moderado
- *** Risco elevado
- **** Risco muito elevado

DRC: doença renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular.

Fonte: (KDIGO CKD WORK GROUP, 2013)

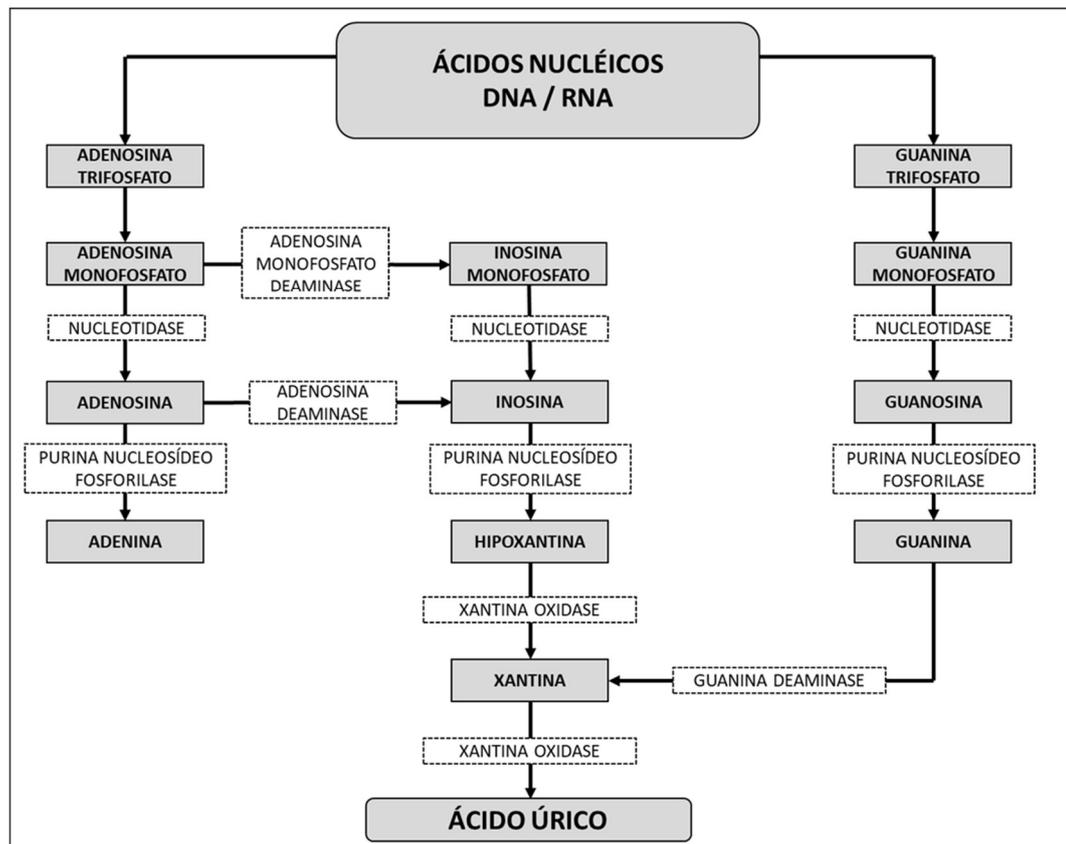
Diversos são os fatores de risco conhecidos para a progressão de doença renal, como estágio da doença renal, etiologia da DRC, HAS, DM, exposição a agentes nefrotóxicos, obesidade, idade avançada e alguns parâmetros laboratoriais como baixa hemoglobina, hipoalbuminemia, hiperfosfatemia e acidose metabólica (STRINGER et al., 2013). Alguns destes fatores de risco são modificáveis e devem ser identificados e tratados, a fim de alterar o prognóstico a longo prazo da DRC. Diversos outros fatores de risco para a progressão da DRC estão ainda em estudo, como a hiperuricemia (TSAI et al., 2017), uso de inibidores de bomba de prótons (KLATTE et al., 2017) e alterações na microbiota intestinal (RYSZ et al., 2017).

2.2 ÁCIDO ÚRICO

O AU é o produto final do metabolismo das purinas (adenina e guanina). Estima-se que 85% do AU é proveniente de produção endógena, através da síntese *de novo* de moléculas ou quebra de ácido nucleico e 15% resulta do metabolismo das nucleoproteínas contidas nos alimentos. Estes nucleotídeos são captados no fígado, degradados em nucleosídeos, convertidos em hipoxantina e, finalmente, em xantina, pelo efeito da enzima xantina oxidase. A xantina oxidase também é responsável pela conversão da xantina em AU (Figura 1) (CHOI et al., 2005; GRASSI et al., 2013).

A produção diária de AU em um organismo é de aproximadamente 700mg, que é balanceado no indivíduo saudável por uma excreção semelhante através das fezes e da urina. Cerca de 30% do AU é degradado pela flora intestinal e expelido através das fezes, enquanto os 70% restantes são excretados de forma inalterada através dos rins (DALBETH et al., 2016).

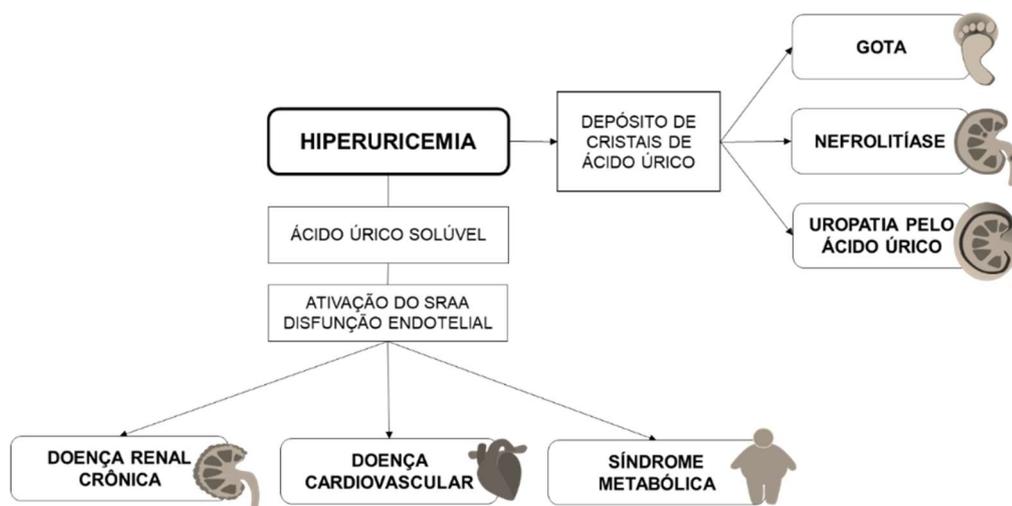
Figura 1 - Metabolismo das purinas e produção do ácido úrico.



FONTE: Adaptado de CHOI et al (2005) e Grassi et al (2013).

A excreção do AU através dos rins foi determinada através de estudos farmacológicos e fisiológicos experimentais em modelos animais e em humanos. Os resultados destes estudos são consistentes com um modelo de excreção em quatro compartimentos: filtração glomerular, reabsorção pré-secretória, secreção e reabsorção pós secretória. As últimas três etapas ocorrem no túbulo proximal. O urato circula na corrente sanguínea com apenas uma pequena porção ligada às proteínas séricas, portanto, a maior parte do AU está disponível para filtração no glomérulo. O clearance renal de AU em adultos, entretanto, é de apenas 7 a 12% da carga filtrada, indicando que existe reabsorção de cerca de 90%. A maior parte do AU é absorvida no início do túbulo proximal, seguida por secreção tubular no segundo segmento do túbulo de cerca de 50% do AU filtrado. Finalmente, no terceiro segmento há reabsorção do AU secretado. Os mecanismos através dos quais esses processos ocorrem não estão completamente elucidados, mas sabe-se que a reabsorção e secreção tubular de AU são dependentes de proteínas da família dos transportadores de ácidos orgânicos (TAO). A proteína transportadora de AU 1 (TAU1) na membrana apical das células tubulares proximais é encontrada exclusivamente nos rins e foi a primeira proteína identificada no transporte de urato. A proteína TAO4 é semelhante à TAU1 em localização e função e também participa da reabsorção de AU. As proteínas TAO1 e TAO3 localizam-se na membrana basolateral das células do túbulo proximal e participam da secreção luminal de AU (BOBULESCU; MOE, 2012).

Figura 2 - Condições clínicas associadas à hiperuricemia



SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Fonte: WU et al. (2016), MOULIN et al. (2017) e RIDI; TALLIMA (2017).

A hiperuricemia é uma condição grave. Os elevados níveis de AU favorecem a precipitação de cristais de urato monossódico nas articulações e tecidos, levando a complicações como gota, nefrolitíase e nefropatia crônica (RIDI; TALLIMA, 2017). Além destas complicações, estudos recentes mostram que a hiperuricemia pode também estar relacionada a HAS, síndrome metabólica e eventos cardiovasculares (Figura 2) (WU et al., 2016; MOULIN et al., 2017).

2.3 HIPERURICEMIA E DOENÇA RENAL CRÔNICA

As evidências demonstram a existência de uma forte relação entre hiperuricemia e doença renal, entretanto os detalhes desta relação permanecem pouco elucidados. O dano renal causado pelo cálculo renal de AU, pela nefropatia crônica por depósito de urato ou pela lesão renal aguda por AU da síndrome de lise tumoral são conhecidas. Essas condições têm em comum a precipitação renal de cristais de urato monossódico, cuja patogênese é semelhante ao da artrite gotosa (VARGAS-SANTOS; NEOGI, 2017). Porém, nas duas últimas décadas, a avaliação do nível elevado de AU como fator de risco para o desenvolvimento ou progressão da DRC tem recebido atenção e evidências em modelos animais com hiperuricemia moderada têm demonstrado a participação do urato solúvel na patogênese da DRC (RIDI; TALLIMA, 2017).

Estudar o papel da hiperuricemia na patogênese da DRC em humanos é um desafio, uma vez que o AU é excretado primariamente pelos rins e, portanto, em indivíduos com DRC o nível sérico de AU frequentemente encontra-se aumentado (DALBETH et al., 2016). Com o objetivo de avaliar o papel do AU no processo de desenvolvimento de lesão renal, Yu et al (2010), desenvolveram um estudo experimental com células humanas endoteliais e demonstraram que o AU estimula a produção de angiotensina II, conhecida por seu envolvimento na patogênese da disfunção endotelial e no desenvolvimento da HAS e da doença renal. Outros estudos em modelos animais demonstraram que a indução de hiperuricemia esteve relacionada à elevação dos níveis de pressão arterial e de pressão intra-glomerular (SANCHEZ-LOZADA et al., 2005). Em camundongos com doença renal pré-existente, os efeitos da elevação dos níveis séricos de AU foi marcante na progressão da doença renal, com achados histológicos de arteriosclerose pré-glomerular induzida por

isquemia e inflamação intersticial induzida por ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), associado a ausência de cristais de AU nos rins (KANG et al., 2002; NAKAGAWA et al., 2003)

Diversos estudos epidemiológicos realizados na população geral e em pacientes com DRC sugerem a participação do AU no desenvolvimento e progressão da doença renal. Em metanálise publicada em 2014, envolvendo 13 estudos observacionais com mais de 190 000 pacientes com função renal normal, a presença de hiperuricemia foi um fator de risco independente para o surgimento de DRC. Nos indivíduos com hiperuricemia, o risco de desenvolver DRC foi duas vezes maior que a população geral (LI et al., 2014). Estes achados estabeleceram uma relação mais sólida entre a elevação dos níveis séricos de AU e o desenvolvimento de nefropatias em indivíduos saudáveis. Entretanto, a evidência sobre o papel do AU na progressão da doença renal já estabelecida permanece controversa.

As características e resultados de diversos estudos que avaliaram a associação entre níveis séricos de AU e progressão da DRC estão dispostos no Quadro 3. Srivastava et al. (2018) realizaram coorte para avaliar a relação entre evolução para TRS e aumento nos níveis de AU em pacientes com TFG_e inicial 20 a 70ml/min/1,73m². Embora não tenha encontrado relação entre hiperuricemia e a progressão da DRC quando avaliados todos os pacientes do estudo (HR 1,01 – IC95% 0,93 – 1,10), a análise de subgrupos mostrou que a hiperuricemia estava relacionada a piores desfechos renais apenas nos pacientes com TFG_e inicial > 45ml/min/1,73m² (HR 1,40 – IC95% 1,12 – 1,75). Os resultados deste estudo sugerem que níveis elevados de AU têm maior relevância para a progressão da disfunção renal em pacientes com TFG_e preservada quando comparado com aqueles com TFG_e reduzida.

A maioria dos estudos que avaliaram a progressão da DRC relacionada à hiperuricemia incluiu pacientes com DRC incipiente e, mesmo naqueles que se propuseram a avaliar pacientes com DRC em estágios mais avançados, a TFG_e inicial frequentemente encontra-se acima de 40ml/min/1,73m² (CHANG et al., 2015; RINCON-CHOLES et al., 2017). Apenas no estudo realizado por Nacak et al. (2015), em ambulatório especializado de DRC que tem maioria dos pacientes com TFG_e abaixo de 30ml/min/1,73m², a média da TFG_e inicial foi mais baixa.

Quadro 3 - Estudos que avaliaram a associação entre níveis séricos de AU e progressão da DRC entre 2015 e 2019.

Autor, Ano	Nº de Pacientes Tempo de Acompanhamento	Subpopulação TFGe inicial	Definição de Progressão da DRC	Definição de hiperuricemia	Estimativa de Risco (IC 95%)
CHANG et al., 2015	701 4,5 anos	DRC estágios III e IV 41,8 ml/min/1,73m ²	Queda TFGe > 30% em 2 anos	Variável contínua. Risco para aumento de 1mg/dL no AU	OR 1,61 (1,27 – 2,07)
NACAK et al., 2015	2466 2,2 anos	Ambulatório especializado de DRC 24,95 ml/min/1,73m ²	Variável contínua. Variação longitudinal na TFGe	Variável contínua. Risco para aumento de 1mg/dL no AU	β -0,14 (-0,70 – 0,42)
BARTÁKOVÁ et al., 2016	422 3,6 anos	Pacientes diabéticos 50,4 ml/min/1,73m ²	Queda da TFGe para <60ml/min/1,73m ² (se TFGe inicial > 60) ou Evolução para TRS ou piora de estágio da DRC se estágio inicial III	AU > 7,0mg/dL para homens e AU < 6,0mg/dL para mulheres	HR 2,14 (1,40 – 3,26)
GALÁN et al., 2017	324 5 anos	Massa renal reduzida 53,26 ml/min/1,73m ²	Queda anual da TFGe > 1,6 ml/min/1,73m ² §	AU > 7mg/dL	HR 1,67 (1,06 – 2,63)
KUWABARA et al., 2017	12578 5 anos	TFGe inicial > 60ml/min/1,73m ² 86,0 ml/min/1,73m ²	Queda TFGe > 20,56 ml/min/1,73m ² em 5 anos §§	Variável contínua. Risco para aumento de 1mg/dL no AU	OR 1,27 (3,35 – 4,26)
RINCON-CHOLES et al., 2017	1676 2,8 anos	DRC estágios III e IV 44,5 ml/min/1,73m ²	Queda TFGe > 50% ou evolução para DRCT	a. AU > 8,9mg/dL§§§ b. Variável contínua. Risco para aumento de 1mg/dL no AU	a. HR 1,73 (1,09 – 2,74) b. HR 1,05 (0,98 – 1,12)
TSAI et al., 2017	739 4,25 anos	População geral 57,6 ml/min/1,73m ²	a. Variável contínua. Variação longitudinal na TFGe b. Evolução para TFGe < 15ml/min/1,73m ² ou TRS	Variável contínua. Risco para aumento de 1mg/dL no AU	a. β -9,6 (-16,1 – -3,1) b. HR 1,07 (1,00 – 1,14)
SRIVASTAVA et al., 2018	3885 7,9 anos	TFGe inicial 20 a 70 ml/min/1,73m ³ 44,3 ml/min/1,73m ²	Evolução para TRS	Variável contínua. Risco para aumento de 1DP no AU	HR 1,01 (0,93 – 1,10)
OH et al., 2019	2042 2,1 anos	DRC estágios I a V 52,8 ml/min/1,73m ²	Dobrar a creatinina ou queda 50% na TFGe ou evolução para TRS	Variável contínua. Risco para aumento de 1mg/dL no AU	HR 1,35 (1,71 – 1,55)

§ Acima da mediana da queda de TFGe no estudo. §§ 4º quartil para queda de TFGe em 5 anos no estudo. §§§ 4º quartil de nível sérico de AU no estudo, comparado com o quartil mais baixo.

AU: ácido úrico; DRC: doença renal crônica; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; OR: odds ratio; HR: hazzard ratio; DP: desvio padrão

Ricon-Choles et al. (2017) ao avaliarem a progressão da doença renal em 1676 indivíduos com DRC estágios III e IV encontraram TFGe inicial $44,5 \pm 11,8$ ml/min/1,73m². Neste estudo a elevação do AU sérico esteve relacionada com a queda de 50% da TFGe ou progressão para DRCT apenas quando AU acima de 8,9 mg/dL (HR 1,73 IC95% 1,09 – 2,74). Entretanto, este risco não conseguiu ser reduzido com a prescrição de medicamentos hipouricemiantes, questionando-se a relação de causalidade.

De fato, uma importante questão é o efeito de agentes hipouricemiantes na progressão da DRC. O alopurinol, principal agente para controle da hiperuricemia, é associado a diversos efeitos colaterais como reações graves de hipersensibilidade, que podem levar a ainda maior morbidade em pacientes portadores de DRC. Em metanálise publicada pela Chochrane, com inclusão de 12 estudos e 1187 participantes os agentes hipouricemiantes ocasionaram pouca ou nenhuma mudança na mortalidade dos pacientes com DRC, na evolução para DRCT ou na TFGe. No entanto, os estudos incluídos nesta metanálise eram de baixa qualidade de evidência de forma que os resultados permaneceram incertos (SAMPSON et al., 2017). Em outra metanálise publicada por Kanji et al. (2015) o uso do alopurinol foi relacionado à redução nos níveis de AU e de pressão arterial, mas os dados foram insuficientes em relação à progressão da doença renal. Por outro lado, Liu et al (2018) realizaram metanálise com 12 ensaios clínicos randomizados e encontraram que o uso de agentes hipouricemiantes reduziu o risco de piora da função renal, evolução para DRCT ou morte (RR 0,39 – IC 95% 0,28 – 0,52), enquanto Su et al. (2017) avaliaram 16 estudos e encontraram risco 55% menor de evolução para DRCT em pacientes que receberam agentes hipouricemiantes (RR 0,45 – IC 0,31 – 0,64). A discordância dos resultados provavelmente é resultado da grande heterogeneidade dos estudos incluídos em cada uma das metanálises e a prescrição de agentes hipouricemiantes com a intenção de retardar a perda de função renal ainda não encontra forte evidência científica.

3 JUSTIFICATIVA

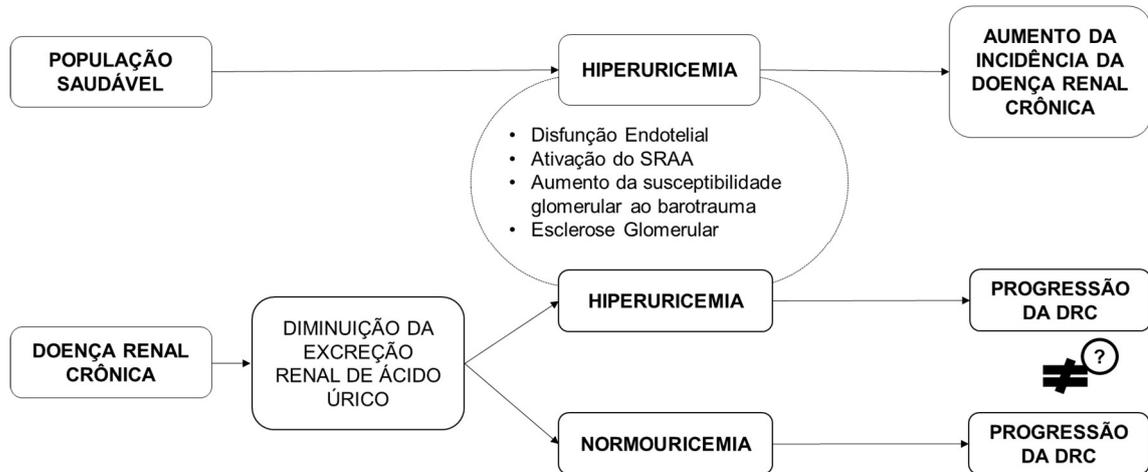
A relação entre hiperuricemia e a progressão da DRC tem sido foco de diversos estudos clínicos e epidemiológicos na última década. A DRC está associada ao aumento de mortalidade geral e por causas cardiovasculares, especialmente nos estágios finais da doença. Conhecer os fatores de risco relacionados à progressão da DRC é fundamental para que medidas possam ser tomadas para frear a velocidade de queda da TFG (VERHAVE et al., 2014). A prescrição de agentes hipouricemiantes com o objetivo de reduzir a taxa de progressão da DRC ainda não encontra embasamento científico e, considerando os potenciais efeitos colaterais desta classe de medicamentos, sua prescrição ainda é controversa na prática clínica (SU et al., 2017; LIU et al., 2018b).

De fato, em modelos animais os níveis elevados de AU estão relacionados à piora mais acelerada da função renal, entretanto, as pesquisas em seres humanos apresentam resultados conflitantes. A divergência de resultados pode, ao menos em parte, ser consequência das variações metodológicas dos diversos estudos. Estudos anteriores sugerem que os níveis séricos de AU são relevantes para a progressão de doença renal em pacientes com TFG preservada ou discretamente diminuída, mas poucos estudos avaliaram o papel do AU na progressão da doença renal em pacientes com DRC avançada.

4 HIPÓTESE E MODELO TEÓRICO

Os pacientes portadores de DRC com TFG < 45 ml/min/1,73m² que apresentam níveis séricos de AU elevados apresentam declínio mais acelerado da TFG quando comparado aos indivíduos com níveis séricos de AU dentro dos limites da normalidade. O modelo teórico está representado na Figura 3.

Figura 3 - Modelo Teórico



SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona. DRC: doença renal crônica.

5 OBJETIVO

5.1 GERAL

Avaliar a relação entre a queda da TFGe e os níveis séricos de AU sérico em indivíduos com DRC e TFGe $< 45\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ acompanhados em um ambulatório especializado de nefrologia.

5.2 ESPECÍFICOS

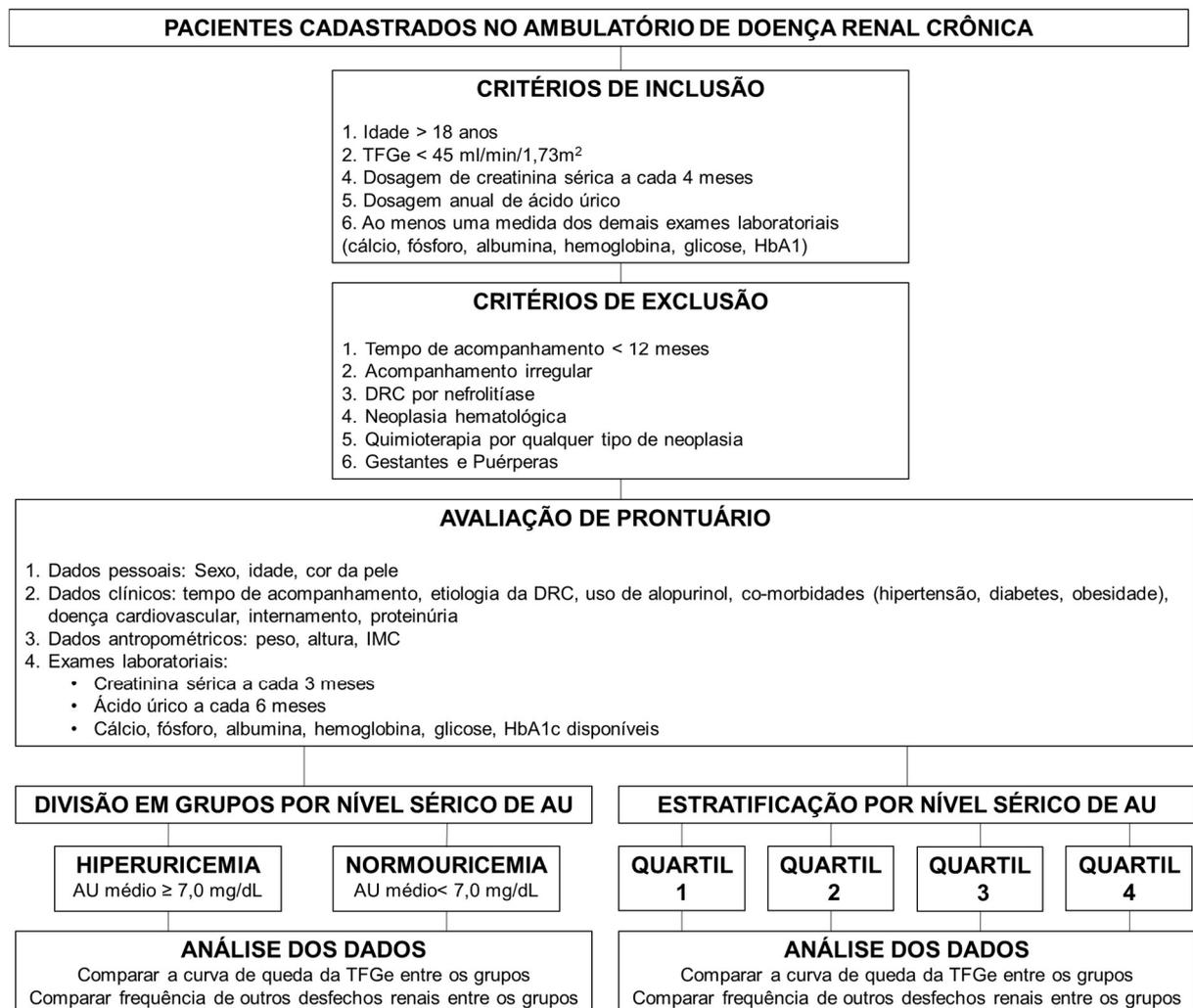
- Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais em pacientes com DRC e por categorias de nível sérico de AU;
- Avaliar os níveis de AU sérico em pacientes com DRC;
- Comparar a queda da TFGe em pacientes com DRC e por categorias de nível sérico de AU;
- Avaliar o risco de progressão da DRC atribuído ao AU;
- Avaliar outros fatores associados a queda de TFGe e progressão da doença renal.

6 METODOLOGIA

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo é do tipo coorte retrospectiva, com caráter analítico, que comparou a progressão da DRC em função dos níveis séricos de AU (Figura 4).

Figura 4 - Delineamento do estudo.



AU: ácido úrico; TFG_e: taxa de filtração glomerular estimada; HbA1c: hemoglobina glicada; DRC : doença renal crônica ; IMC: índice de massa corpóreo.

6.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

Este projeto de pesquisa foi elaborado no programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e a pesquisa foi desenvolvida no ambulatório de DRC do Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFPE (HC-UFPE). Trata-se de um ambulatório especializado e referência estadual no manejo e acompanhamento de pacientes portadores de DRC com TFG_e < 45 ml/min/1,73m².

Neste ambulatório o atendimento é realizado semanalmente por médicos nefrologistas e médicos residentes em nefrologia ou outras especialidades, além de estudantes de medicina, sob supervisão dos preceptores. O atendimento é realizado em prontuário próprio. A ficha de atendimento (disponível no Anexo A) contém as principais informações necessárias para avaliação e seguimento dos pacientes com DRC, em forma de fluxograma. São atendidos cerca de 25 pacientes por semana neste ambulatório, entre consultas iniciais e consultas de retorno.

6.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO

A amostra da população foi de conveniência e composta por pacientes do Sistema Único de Saúde acompanhados no ambulatório de DRC do HC-UFPE. Para seleção dos pacientes deste estudo foram analisados, no período de janeiro a março de 2019, todos os prontuários disponíveis dos pacientes cadastrados no ambulatório de DRC entre dezembro de 2002 e dezembro de 2017. Foram incluídos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo.

6.3.1 Critérios de Inclusão

- Mais de 18 anos de idade;
- TFG < 45ml/min/1,73m²;
- Dosagem de creatinina sérica a cada 4 meses;
- Dosagem anual de AU;
- Ao menos uma medida dos demais exames laboratoriais (cálcio, fósforo, albumina, hemoglobina, glicose), coletadas em qualquer momento do estudo;

- Para os pacientes diabéticos, foi exigido ao menos uma medida de hemoglobina glicada (HbA1c), coletada em qualquer momento do estudo.

6.3.2 Critérios de Exclusão

- Menos de um ano de acompanhamento;
- Acompanhamento irregular (definido por menos de 3 consultas no período de um ano);
- Dados laboratoriais insuficientes em prontuário;
- Nefrolitíase;
- Neoplasia hematológica;
- Quimioterapia por qualquer tipo de neoplasia;
- Mulheres gestantes e puérperas.

6.4 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

6.4.1 Definição dos termos

6.4.1.1 Doença Renal Crônica

A DRC é caracterizada por anormalidades funcionais (TFGe < 60ml/min/1,73m²) ou estruturais dos rins, persistentes por mais de três meses, com prejuízo à saúde. (KDIGO CKD WORK GROUP, 2013). Para esta pesquisa todos os indivíduos acompanhados no ambulatório de DRC do HC-UFPE foram considerados portadores de DRC.

6.4.1.2 Hiperuricemia

A hiperuricemia é caracterizada como elevação dos níveis séricos de AU no sangue. O valor limite para a definição de hiperuricemia não é consistente na literatura, mas em geral considera-se o valor acima de 6,8 a 7,0 mg/dL para caracterizá-lo por ser este o limite de solubilidade do AU em temperatura e pH normais (KHANNA et al., 2012).

Para esta pesquisa o nível sérico de AU foi inicialmente avaliado como variável contínua e, posteriormente, os pacientes foram categorizados como hiperuricêmicos quando os níveis séricos de AU ultrapassaram 7mg/dL. Adicionalmente, utilizamos dado de estudo prévio que avaliou níveis séricos de AU em subgrupo populacional saudável para definir hiperuricemia. Sendo hiperuricemia definida como AU sérico maior ou igual a 5,4mg/dL para mulheres e 6,8mg/dL para homens (RODRIGUES et al., 2012).

6.4.2 Operacionalização e Categorização das Variáveis

6.4.2.1 Desfechos

6.4.2.1.1 Desfecho primário

Variável	Definição teórica	Definição operacional	Categorização
Curva de queda da TFGe	Declínio da função renal caracterizada pela queda da TFGe. (KDIGO CKD WORK GROUP, 2013).	Curva de queda da TFGe em relação à TFGe inicial durante o período de estudo, considerando no mínimo três aferições de creatinina sérica por ano de acompanhamento.	Não categorizado. Foi avaliado como variável contínua.

6.4.2.1.2 Desfechos secundários

Variável	Definição teórica	Definição operacional	Categorização
Situação no fim do acompanhamento	Situação do paciente no fim do acompanhamento	Situação do paciente no fim do acompanhamento, baseado em registro em prontuário.	(1) Tratamento conservador no ambulatório de DRC (2) Evolução para terapia substitutiva renal (3) Óbito
Piora de estágio da DRC	Mudança entre os estágios da DRC definida pelo KDIGO associada a queda >25% da TFGe (KDIGO CKD WORK GROUP, 2013).	Piora de estágio da DRC entre a primeira e a última consulta, associada a queda da TFGe \geq 25%.	(1) Sim (2) Não
Queda anual da TFGe	Declínio da função renal caracterizada pela queda da TFGe no período de um ano. Progressão rápida é definida por declínio sustentado da TFGe maior que 5 ml/min/1,73m ² /ano (KDIGO CKD WORK GROUP, 2013).	Calculado através da diferença entre a TFGe inicial e a TFGe no fim do acompanhamento, dividido pelo tempo de acompanhamento em anos. Não progressor: queda anual TFGe \leq 0 ml/min/1,73m ² /ano; Progressor lento: queda anual de TFGe > 0 e < 5 ml/min/1,73m ² /ano; Rápido progressor: queda anual de TFGe $\geq 5 < 5$ ml/min/1,73m ² /ano	Foi avaliado segundo variável contínua e classificado em: (1) Não progressor (2) Progressor lento (3) Rápido progressor

6.4.2.2 Variáveis Independentes

6.4.2.2.1 Variáveis Biológicas

Variável	Definição teórica	Definição operacional	Categorização
Idade	Variável contínua definida pela data de nascimento que consta do Registro Geral fornecido pelo paciente.	Calculada em anos a partir data de nascimento que consta em prontuário médico. Foi considerada a idade na primeira consulta ambulatorial.	Não categorizado. Foi avaliado como variável contínua.
Raça	Divisão tradicional dos grupos humanos, determinada pelo conjunto de caracteres físicos hereditários.	Definida segundo registro em prontuário. Para pacientes sem registro, foi considerada etnia "indefinida".	(1) Negro (2) Branco (3) Pardo (4) Indígena (5) Indefinido
Sexo	Definição genética pelo sistema XY que distingue homem de mulher.	Definido segundo registro em prontuário	(1) Masculino (2) Feminino

6.4.2.2.2 Variáveis Clínicas

Variável	Definição teórica	Definição operacional	Categorização
Etiologia da DRC	Doença de base que levou à disfunção renal progressiva.	Provável doença de base responsável pela disfunção renal registrada em prontuário do ambulatório de DRC. Na ausência de descrição de provável causa foi definida etiologia "Indeterminada".	(1) Hipertensão (2) Diabetes <i>Mellitus</i> (3) Glomerulopatia (4) Uropatia Obstrutiva (5) Outra Causa (6) Indeterminada
Tempo de Acompanhamento	Tempo de acompanhamento do indivíduo por médico nefrologista.	Tempo transcorrido entre a primeira e última consulta no ambulatório de DRC	Não categorizado. Foi avaliado como variável contínua.
Hipertensão Arterial Sistêmica	Doença cardiovascular crônica caracterizada por pressão arterial sistemicamente acima de 140x90mmHg, baseada na média de duas ou mais medidas em duas ou mais ocasiões (JAMES et al., 2014).	Uso de anti-hipertensivo ou pressão arterial sistólica \geq 140 mmHg ou pressão arterial diastólica \geq 90 mmHg em duas ou mais ocasiões segundo registro em prontuário.	(1) Sim (2) Não
Hipertensão Arterial Sistêmica Mal Controlada	Pressão arterial sistólica \geq 140 mmHg ou pressão arterial diastólica \geq 90 mmHg a despeito da prescrição de anti-hipertensivos (WANG; VASAN, 2005).	Pressão arterial sistólica \geq 140 mmHg ou pressão arterial diastólica \geq 90 mmHg em $>$ 25% das medidas a despeito da prescrição de anti-hipertensivos.	(1) Sim (2) Não
Diabetes <i>Mellitus</i>	Elevação da glicose no sangue. Glicemia de jejum \geq 126 mg/dL ou teste de tolerância oral à glicose com glicemia \geq 200 mg/dL ou HbA1c \geq 6,5% ou glicemia aleatória \geq 200mg/dL em indivíduo com sintomas de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017)	Uso de insulina ou hipoglicemiante oral ou glicemia de jejum \geq 126 ou HbA1c \geq 7% em duas ou mais ocasiões segundo registro em prontuário.	(1) Sim (2) Não
Diabetes <i>Mellitus</i> Mal Controlado	Definido como HbA1c \geq 7% apesar do uso de insulina ou hipoglicemiantes orais, podendo ser individualizado para populações específica (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017).	Hemoglobina glicada ou média das HbA1c disponíveis \geq 7,5% apesar do tratamento.	(1) Sim (2) Não

Obesidade	Acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal capaz de gerar prejuízo à saúde. O índice de massa corpórea (IMC) é um índice peso-altura que é comumente utilizado para a classificação de sobrepeso e obesidade. É definida a partir da relação entre o peso do indivíduo em quilogramas e o quadrado de sua altura em metros (kg/m ²). Para adultos o sobrepeso é definido por IMC \geq 25 e a obesidade por IMC \geq 30 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).	Sobrepeso foi definido por IMC \geq 25 e $<$ 30 e a obesidade por IMC \geq 30.	(1) Normal (2) Sobrepeso (3) Obesidade
Doença Cardiovascular	Grupo de doenças do coração e vasos sanguíneos, notadamente doença arterial coronariana (DAC), infarto do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca (ICC) (PIEPOLI et al., 2016).	Foi definida baseada na documentação em prontuário de diagnóstico de DAC, IAM, AVC ou ICC.	(1) Sim (2) Não
Internamento Hospitalar	Necessidade de permanência em hospital pra doentes com condições clínicas que exigem cuidados de saúde que não podem ser administrados ambulatorialmente.	Foi definido baseado na documentação em prontuário.	(1) Sim (2) Não
Uso do Alopurinol	Prescrição médica do agente hipouricemiante e uso da medicação pelo paciente.	Foi definido baseado na documentação em prontuário	(1) Sim (2) Não

6.4.2.2.3 Variáveis Laboratoriais

Variável	Definição teórica	Definição operacional	Categorização
Hiperuricemia	Hiperuricemia é definida pela elevação dos níveis séricos de AU no sangue, acima de 7,0 mg/dL (KHANNA et al., 2012).	Foi considerado o valor do nível sérico registrado em prontuário e calculada a média das medidas encontradas. Definido hiperuricemia pela média do AU \geq 7,0 mg/dL.	O AU foi inicialmente avaliado como variável contínuo e também categorizado em: (1) Sim (2) Não
TFGe	Velocidade em que o fluido filtrado nos rins atravessa o glomérulo. Pode ser medido diretamente através da avaliação do clareamento renal de substâncias endógenas ou exógenas ou ser calculado através de fórmulas matemáticas que utilizam a medida sérica de biomarcadores e dados físicos do indivíduo (LEVEY et al., 2000).	A TFG foi estimada a partir dos valores de creatinina sérica utilizando a equação do estudo CKD-EPI (TFGe = $141 \times \min(\text{Cr}/k, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Cr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}}$ x 1,018 [se mulher] x 1,159 [se negro], onde Cr corresponde à creatinina sérica, κ é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, α é 0,329 para mulheres e 0,411 para homens, min indica o mínimo de Cr/k ou 1 e max indica o máximo de Cr/k ou 1 (LEVEY et al., 2009).	Não categorizado. Foi avaliado como variável contínua.
Proteinúria / Albuminúria	Proteinúria é um termo geral para a presença de quantidade elevada de proteína na urina, determinada pela perda $>$ 150mg/24 horas. Albuminúria é definida pela perda anormal de albumina na urina, determinada pela perda $>$ 30mg/24 horas (KDIGO CKD WORK GROUP, 2013).	Proteinúria ou albuminúria presente foram definidos por proteinúria de 24 horas $>$ 150mg ou relação proteína / creatinina urinária $>$ 150mg/g ou albuminúria de 24 horas $>$ 30mg ou relação proteína / creatinina urinária $>$ 30mg/g ou proteinúria \geq 1+ na fita reagente de urinalise.	(1) Sim (2) Não
Hemoglobina sérica	Nível sérico da hemoglobina, determinado por exame laboratorial.	Foi considerada a média dos valores dos exames registrados em prontuário.	Não categorizado. Foi avaliado como variável contínua.
Fósforo Sérico	Nível sérico do fósforo, determinado por exame laboratorial.	Foi considerada a média dos valores dos exames registrados em prontuário.	Não categorizado. Foi avaliado como variável contínua.

Cálcio Sérico	Nível sérico do cálcio, determinado por exame laboratorial.	Foi considerada a média dos valores dos exames registrados em prontuário.	Não categorizado. Foi avaliado como variável contínua.
Albumina Sérica	Nível sérico da albumina, determinado por exame laboratorial.	Foi considerada a média dos valores dos exames registrados em prontuário.	Não categorizado. Foi avaliado como variável contínua.

6.5 MÉTODO DE COLETA DE DADOS

Durante o período de janeiro a março de 2019 foram analisados os prontuários do ambulatório de DRC do HC-UFPE. Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e exclusão tiveram seus dados anotados em folha específica do estudo (Apêndice 1). Foram registrados data de nascimento, sexo, etnia, dados clínicos (peso, altura, etiologia da DRC, data da primeira e última consulta), presença de comorbidades como HAS, DM, doença cardiovascular e obesidade, controle de HAS e DM, internamento durante o período de acompanhamento e uso de alopurinol ou outros hipouricemiantes). Para cada paciente foi registrada a situação no fim do acompanhamento: manutenção de tratamento conservador, evolução para TRS ou óbito. Foram registrados os dados laboratoriais trimestrais para creatinina sérica, semestrais para AU sérico e dados anuais para hemoglobina, fósforo sérico, cálcio sérico, albumina sérica. Para os pacientes diabéticos foi registrada a HbA1c para avaliação do controle do diabetes. A proteinúria / albuminúria foi avaliada de acordo com os resultados de proteinúria de 24 horas ou relação albumina/creatinina urinária descritos em prontuário. Os pacientes foram classificados segundo estágios da DRC de acordo com a classificação do KDIGO (KDIGO CKD WORK GROUP, 2013) para a TFG_e na primeira e na última consulta.

6.6 PROCESSAMENTO DE DADOS

Após a coleta os dados foram armazenados em planilha própria no Software Microsoft Excel 2016. A idade foi calculada pela diferença entre a data da primeira consulta e a data de nascimento. O tempo de acompanhamento foi calculado pela diferença entre a data da última e da primeira consulta ambulatorial. O IMC foi calculado utilizando dado de peso e altura através da fórmula $\text{peso}/\text{altura}^2$. A TFG foi calculada para cada entrada de creatinina sérica utilizando a equação do estudo CKD-EPI ($\text{TFGe} = 141 \times \min(\text{Cr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{Cr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \times 1,018$ [se mulher]

x 1,159 [se negro], onde Cr corresponde à creatinina sérica, κ é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens, α é 0,329 para mulheres e 0,411 para homens, min indica o mínimo de Cr/ κ ou 1 e max indica o máximo de Cr/ κ ou 1)(LEVEY et al., 2009), utilizando aplicativo Calculate by QxMD 7.0.11. A queda anual da TFGe foi calculada a partir da diferença entre a TFGe no início do acompanhamento e a TFGe final, dividida pelo tempo de acompanhamento em anos e foi expressa em ml/min/1,73m²/ano.

O AU foi tratado com uma variável contínua ou categórica. Os pacientes foram agrupados segundo definição de hiperuricemia (AU sérico >7,0mg/dL) e foram divididos em quartis de acordo com os níveis séricos de AU. Para estimativa da prevalência de hiperuricemia foi utilizada também a definição de AU sérico \geq 5,4mg/dL para mulheres e \geq 6,8mg/dL para homens.

A análise estatística foi realizada utilizando os softwares R-project 3.4.2 (2017) e MedCalc 19.0.5 (2019). Foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a distribuição dos dados. As variáveis categóricas foram expressas por meio de suas frequências e porcentagens, para análise de associação entre elas, utilizou-se o teste Qui-quadrado.

As variáveis numéricas foram expressas por Média \pm Desvio-Padrão. Para comparar se há diferença significativa em suas distribuições entre os pacientes com Normouricemia e Hiperuricemia, utilizou-se o teste de Mann-Whitney e, para comparar se há diferença significativa entre os Quartis, foi utilizado o teste Kruskal Wallis. Foi realizado teste correlação de Spearman para avaliação da correlação entre duas variáveis contínuas.

O desfecho primário foi a curva de queda da TFGe durante o período de acompanhamento. Para avaliação da alteração longitudinal da TFGe foi realizada análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas e as curvas foram comparadas para os diferentes grupos, entre hiperuricemia e normouricemia e entre os quartis. Para estimar o risco atribuído ao AU na queda da TFGe foi utilizado o modelo de equações de estimativas generalizadas (GEE). Além do AU foi incluído no modelo múltiplo as seguintes variáveis: idade, sexo, etnia, etiologia da DRC, HAS, controle de HAS, DM, controle de DM, IMC, proteinúria, DCV, internamento, uso de alopurinol. Para avaliar associações entre as variáveis preditoras e o desfecho foi utilizado o teste de Wald. A construção de um modelo de preditores da queda da TFGe foi realizado em etapas, com a exclusão as variáveis não significativas ($p < 0,05$) em cada etapa até o modelo final.

Foram avaliados como desfechos secundários: (1) a piora de estágio de DRC; (2) evolução para TRS ou óbito; (3) queda anual de TFG_e; (4) classificação em rápido progressor.

Para análise da sobrevida em relação à necessidade de TRS, óbito ou piora de estágio da DRC foi realizada avaliação através da curva de Kaplan-Meier, comparadas entre os grupos de hiperuricemia e normouricemia e entre os quartis pelo teste de Log rank. Foi realizado cálculo do risco relativo para avaliar o risco de evolução para os desfechos renais em pacientes expostos à hiperuricemia.

Foi utilizado modelo de risco proporcional de Cox para avaliar os fatores de risco para a progressão para o desfecho composto de TRS ou óbito e piora de estágio da DRC durante o acompanhamento. Além do nível sérico de AU, foram incluídos no modelo idade, sexo, etnia, etiologia da DRC, HAS, controle de HAS, DM, controle de DM, IMC, proteinúria, DCV, internamento, uso de alopurinol, TFG_e inicial, média de hemoglobina, média de fósforo sérico, média de cálcio e média de albumina como possíveis fatores de risco para progressão da DRC. Análise univariada foi realizada para definir quais variáveis entrariam no modelo multivariado. Foram incluídos na análise multivariada as variáveis com $p < 0,20$ e, no modelo final, permaneceram as variáveis com $p < 0,05$.

Para todos os testes foi considerando significativo o p-valor $< 0,05$.

6.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE), e aprovado sob número CAAE 01827318.3.0000.5208.

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, foi solicitada a dispensa do uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A dispensa do uso de TCLE se fundamentou: i) por ser um estudo observacional retrospectivo, que empregou apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de interação com indivíduos de pesquisa ou utilização de material biológico; ii) porque todos os dados foram manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo

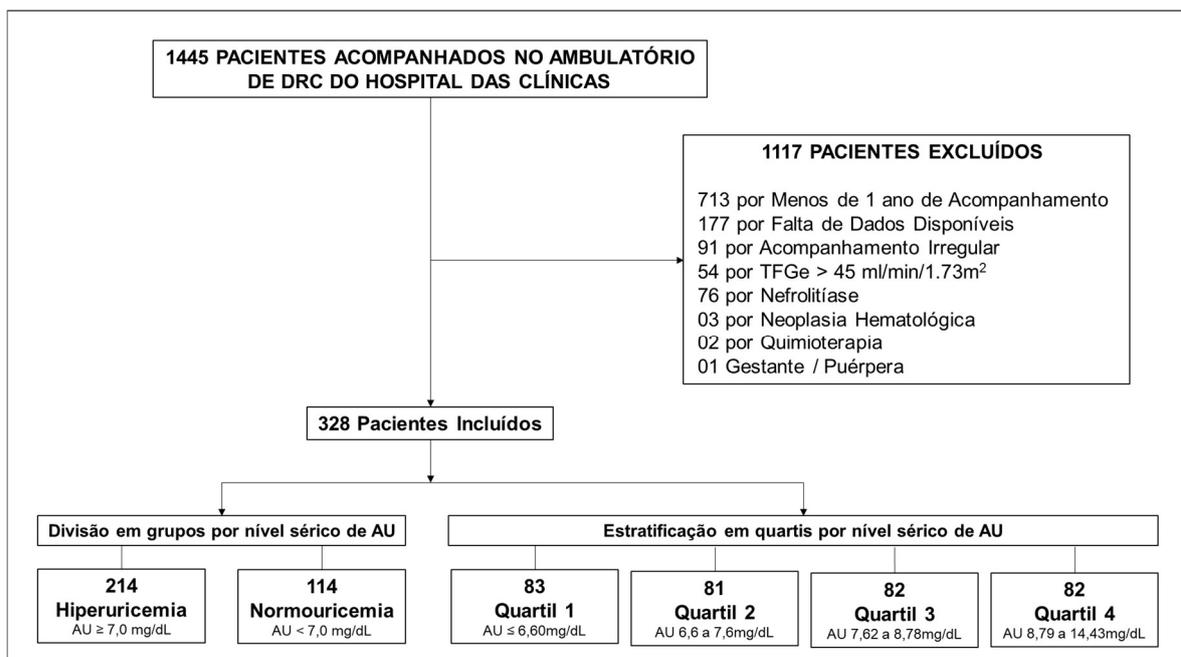
foram apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometeram, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste apenas para os fins descritos e todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde foram cumpridas.

7 RESULTADOS

Foram avaliados 1445 prontuários de pacientes acompanhados no ambulatório de DRC entre dezembro de 2002 e dezembro de 2017. Foram excluídos 1117 pacientes: 713 por ter menos de 1 ano de acompanhamento (580 por perda de seguimento e 133 por necessidade de TRS em menos de 1 ano de acompanhamento), 177 por falta de exame ou dado disponível, 91 por acompanhamento irregular, 76 por nefrolitíase, 54 por TFGe > 45ml/min/1,73m², 3 por neoplasia hematológica, 2 por quimioterapia e 1 por gestação. Foram incluídos 328 pacientes neste estudo (Figura 5).

Figura 5 - Fluxograma do Estudo.



DRC: doença renal crônica; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; AU: ácido úrico.

A prevalência de hiperuricemia, definida como AU > 7,0mg/dL, nesta população foi de 65,2%. Quando considerada a definição de hiperuricemia segundo distribuição na população saudável (AU ≥ 5,4mg/dL para mulheres e 6,8 mg/dL para homens) a prevalência de hiperuricemia foi de 83,5%. Entre os pacientes incluídos, 79 (24,1%) foram classificados como DRC estágio IIIb, 190 (57,9%) estágio IV e 59 (18%) estágio V.

As características clínicas dos pacientes incluídos no estudo estão descritas na Tabela 1. A determinação da etiologia da DRC só foi possível para 177 pacientes (54%), sendo o DM a etiologia mais comum (15,9%), seguido das glomerulopatias (13,7%). Quarenta e três pacientes apresentaram descrição de etiologia da DRC em prontuário médico, embora não se enquadrasse na classificação sugerida pelo estudo. Entre as etiologias, encontramos doença renal policística, abuso de anti-inflamatório não hormonal, pielonefrite crônica, nefropatia por refluxo, nefropatia pelo HIV, refluxo vesico-ureteral, síndrome cardiorrenal, síndrome hemolítico-urêmica, tuberculose renal e nefrectomia.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes do estudo e segundo categorias de AU.

Variáveis	Geral (n=328)	GRUPOS		p-valor
		Normouricemia AU < 7,0mg/dL (n=114)	Hiperuricemia AU ≥ 7,0 mg/dL (n=214)	
Idade (anos) ^a	60,9 ± 15,0	60,8 ± 14,2	60,9 ± 15,6	0,664**
Sexo Masculino ^b	168 (51,2%)	49 (42,9%)	119 (55,6%)	0,029*
Etnia ^b				
Negro	34 (10,4%)	12 (10,5%)	22 (10,3%)	
Branco	95 (29,0%)	29 (25,4%)	66 (30,8%)	0,029*
Pardo	155 (47,3%)	49 (43%)	106 (49,5%)	
Indefinida	44 (13,4%)	24 (21,1%)	20 (9,3%)	
Etiologia DRC ^b				
HAS	20 (6,1%)	4 (3,5%)	16 (7,5%)	
DM	52 (15,9%)	19 (16,7%)	33 (15,4%)	
Glomerulopatia	45 (13,7%)	10 (8,8%)	35 (16,4%)	0,023*
Uropatia Obstrutiva	17 (5,2%)	8 (7%)	9 (4,2%)	
Outra Causa	43 (13,1%)	23 (20,2%)	20 (9,3%)	
Indeterminada	151 (46,0%)	50 (43,9%)	101 (47,2%)	
Acompanhamento (meses)^a	32,1 ± 16,0	30,3 ± 15,0	33,1 ± 16,5	0,664**
IMC (kg/m²)^a	25,7 ± 4,0	25,3 ± 3,7	25,8 ± 4,1	0,357**
Obesidade^b				
Normal	158 (48,2%)	58 (50,9%)	100 (46,7%)	
Sobrepeso	127 (38,7%)	43 (37,7%)	84 (39,3%)	0,705*
Obesidade	43 (13,1%)	13 (11,4%)	30 (14%)	
Doença cardiovascular ^b	90 (27,4%)	29 (25,4%)	61 (28,5%)	0,553*
HAS^b	315 (96,0%)	110 (96,5%)	205 (95,8%)	0,076*
HAS mal controlada ^{b,§}	226 (71,7%)	83 (75,4%)	143 (69,8%)	0,297*
DM^b	132 (40,2%)	58 (50,9%)	74 (34,6%)	0,004*
DM mal controlada ^{b,§§}	68 (51,5%)	29 (50%)	39 (52%)	0,861*
Proteinúria^b	250 (76,2%)	90 (78,9%)	160 (74,8%)	0,397*
Alopurinol^b	57 (17,4%)	10 (8,8%)	47 (22%)	0,003*
Internamento^b	31 (9,5%)	13 (11,4%)	18 (8,4%)	0,378*

^a Expresso em média ± desvio padrão. ^b Expresso em frequência (porcentagem).

*Teste Qui-Quadrado; ** Teste de Mann-Whitney. Considerado estatisticamente significante p < 0,005.

§ Proporção apenas em hipertensos (n=315); §§Proporção apenas em diabéticos (n=132).

AU: ácido úrico; IMC: índice de massa corpórea; HAS: Hipertensão; DM: Diabetes.

A prevalência de DCV nesta população foi de 27%, sendo o AVC e a ICC as doenças mais frequentes, afetando 28 pacientes cada. Vinte pacientes eram portadores de DAC e houve relato de IAM para 15 pacientes. Cinco pacientes apresentaram combinação de duas ou mais DCV.

O internamento ocorreu para 31 pacientes durante o período de acompanhamento. A principal causa de internamento foi o tratamento de doenças infecciosas. Houveram 8 internamentos para tratamento de infecção respiratória e 4 para tratamento de infecção urinária. Doze internamentos foram para tratamento de doenças cardiovasculares (4 por descompensação de ICC, 3 por IAM e 1 por AVC). Seis pacientes foram internados por descontrole de edema relacionado à doença renal. Os demais internamentos foram por manifestações não renais do lúpus, úlcera péptica e trombose venosa profunda. Para um internamento, não foi descrito o motivo.

Na comparação entre os grupos percebe-se que o sexo masculino foi mais frequente no grupo com níveis elevados de AU (55,6 vs. 42,9%, $p = 0,029$). Os grupos também foram diferentes em relação à etiologia da DRC, sendo a glomerulopatia a etiologia mais frequente no grupo com hiperuricemia (16,4%) e o DM a etiologia mais frequente no grupo com níveis séricos de AU normal (15,9%). O DM foi mais frequente no grupo com normouricemia (50,9% vs. 34,6%, $p < 0,005$) e o uso do alopurinol foi mais frequente no grupo com hiperuricemia (21,9% vs. 9,6%, $p < 0,005$).

As características laboratoriais dos pacientes de estudo e segundo categorias de nível de AU estão descritas na Tabela 2. Exceto pelos níveis séricos de AU, não houve diferença estatisticamente significativa entre os exames laboratoriais dos grupos com e sem hiperuricemia.

Tabela 2 - Características laboratoriais dos pacientes de estudo e segundo categorias de nível sérico de AU.

Variáveis	GRUPOS			p-valor*
	Geral (n=328)	Normouricemia AU < 7,0mg/dL (n=114)	Hiperuricemia AU ≥ 7,0mg/dL (n=214)	
Ácido Úrico médio (mg/dL)	7,6 ± 1,6	6,3 ± 0,7	8,6 ± 1,2	< 0,001
TFGe inicial (ml/min/1,73m ²)	23,8 ± 8,8	24,1 ± 9,6	26,6 ± 8,4	0,849
Hemoglobina (g/dL)	11,8 ± 1,5	11,9 ± 1,5	12,1 ± 1,5	0,254
Fósforo (mg/dL)	3,8 ± 0,7	4 ± 0,6	4 ± 0,8	0,422
Cálcio (mg/dL)	9,3 ± 0,7	9,1 ± 0,8	9,3 ± 0,6	0,063
Albumina (mg/dL)	4,1 ± 0,6	4 ± 0,5	4,1 ± 0,6	0,530

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão.

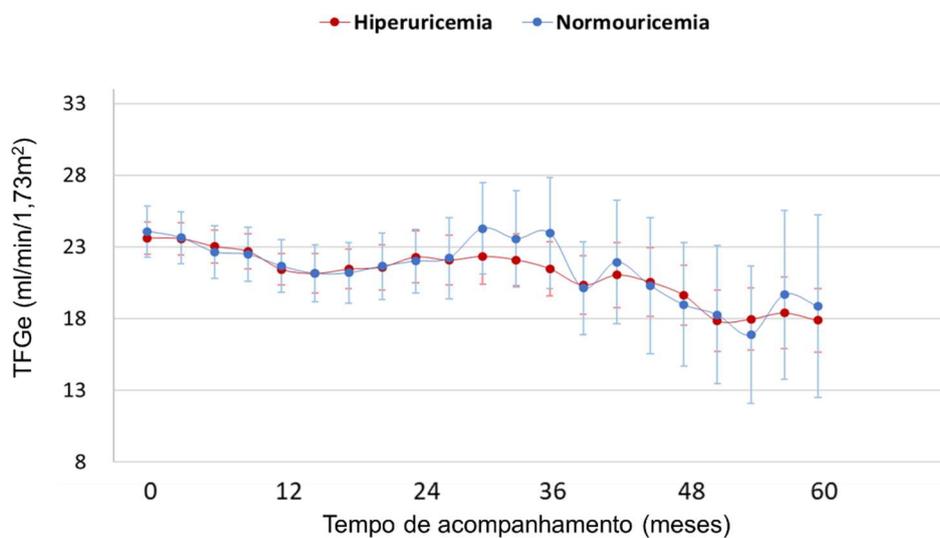
* Teste de Mann-Whitney. Considerado estatisticamente significativo $p < 0,005$.

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

O AU médio foi de $7,6 \pm 1,6$ mg/dL e a TFGe inicial média foi de $23,8 \pm 8,8$ ml/min/1,73m². Não houve correlação entre os níveis séricos de AU e a TFGe inicial ($r = 0,011$, $p=0,848$).

Na avaliação do desfecho primário, a curva de queda da TFG foi avaliada pelo modelo de ANOVA para medidas repetidas. Houve variância significativa nas medidas de TFGe dentro de cada grupo ($p=0,016$) porém não houve diferença entre os grupos ($p=0,061$) (Figura 6).

Figura 6 - Variação longitudinal das médias da TFGe para os grupos com e sem hiperuricemia.

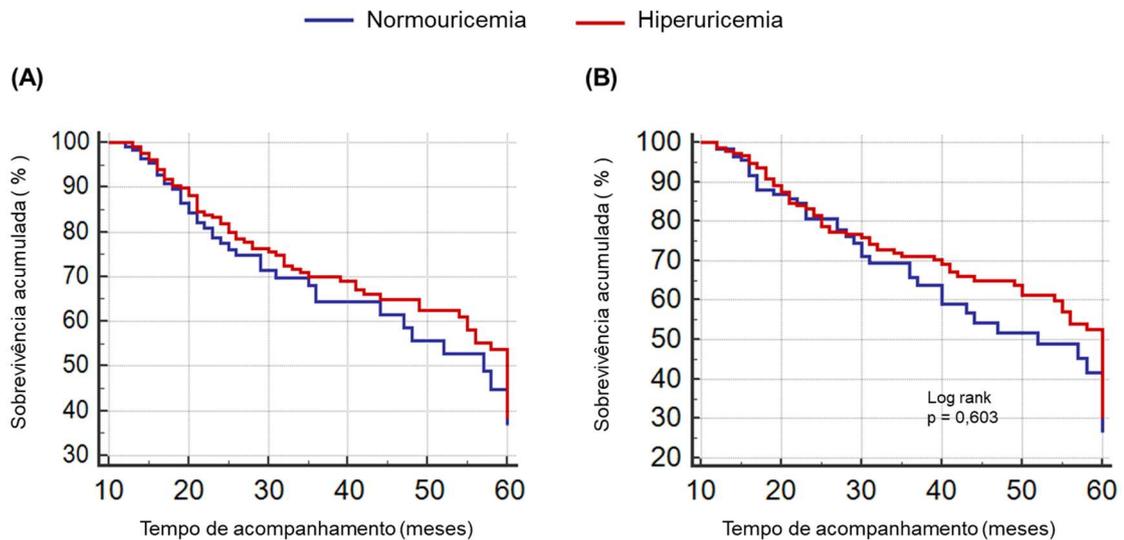


TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Devido à baixa frequência de óbito descrita em prontuário foi considerado desfecho composto de evolução para TRS ou óbito. Durante o período de acompanhamento, 107 pacientes necessitaram de TRS e 3 pacientes evoluíram a óbito. Os dois grupos foram semelhantes em relação ao surgimento do desfecho composto, 33,3 vs. 33,6% para normouricemia e hiperuricemia, respectivamente. Os dois grupos também foram semelhantes em relação ao tempo até ocorrência do desfecho, 47,1 vs. 45,1 meses para normouricemia e hiperuricemia, respectivamente. A piora de estágio ocorreu para 36,3% dos pacientes, 35,9% no grupo com normouricemia e 36,4% no grupo com hiperuricemia. O tempo de ocorrência até a queda de classe foi de 43,4 meses no grupo com normouricemia e 45,2 meses no grupo com hiperuricemia. A Figura 7 mostra as curvas de Kaplan-Meier segundo categorias de nível sérico de AU para evolução para TRS ou óbito ($p = 0,464$) e para

piora de estágio da DRC ($p=0,603$). Não houve diferença relevante entre as curvas de sobrevida para nenhum dos dois desfechos avaliados.

Figura 7 - Curva de Kaplan-Meier para o desfecho combinado (óbito ou evolução para TRS) e para piora do estágio da DRC segundo categoria de nível sérico de AU.



(A) Curva de Kaplan-Meier para desfecho combinado (óbito ou evolução para TRS). (B) Curva de Kaplan-Meier para piora do estágio da DRC. Teste de Log Rank.

TRS: terapia renal substitutiva. DRC: doença renal crônica. AU: ácido úrico.

A média da queda da TFGe foi de $2,4 \pm 5,0$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ /ano para todos os pacientes do estudo, $3,1 \pm 5,1$ e $2,1 \pm 4,9$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ para os grupos com normo e hiperuricemia, respectivamente. Não houve diferença entre os grupos em relação a queda anual da TFGe ($p=0,074$). Sessenta e sete pacientes foram classificados como rápido progressor, 26 (22,8%) no grupo de normouricemia e 41 (19,2%) no grupo de hiperuricemia. Não houve correlação entre os níveis séricos de AU e a queda anual da TFGe ($r = -0,075$; $p=0,176$). Os dados de avaliação para os demais desfechos renais, assim como o cálculo do risco relativo associado a hiperuricemia estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Risco Relativo para o surgimento de desfechos renais associado à hiperuricemia.

Desfecho renal	Incidência Acumulada			Risco Relativo	IC 95%	p-valor*
	Geral (n=328)	Normouricemia AU < 7,0mg/dL (n=114)	Hiperuricemia AU ≥ 7,0mg/dL (n=214)			
TRS ou óbito	110 (33,6%)	72 (33,6%)	38 (33,3%)	1,135	0,803 – 1,605	0,946
Queda de estágio da DRC	119 (36,3%)	41 (35,9%)	78 (36,4%)	1,013	0,749 – 1,371	0,931
Rápido Progressor	67 (20,4%)	26 (22,8%)	41 (19,2%)	0,840	0,543 – 1,287	0,343

Os dados estão expressos em frequência (porcentagem).

* Teste Qui-Quadrado;

AU: ácido úrico; TRS: terapia renal substitutiva; DRC: doença renal crônica

A divisão dos pacientes em quartis baseado nos níveis séricos de AU incluiu 83 pacientes no primeiro quartil (AU \leq 6,60mg/dL), 81 pacientes no segundo quartil (AU 6,61 a 7,61mg/dL), 82 pacientes no quartil 3 (AU 7,62 a 8,78) e 82 pacientes no quartil mais alto (AU 8,79 a 14,43mg/dL). Os grupos foram diferentes em relação ao sexo, com o sexo masculino mais frequente nos quartis superiores ($p = 0,016$), em relação ao DM ($p = 0,002$), mais frequente nos quartis inferiores, e em relação ao uso do alopurinol, mais frequente nos quartis superiores ($p < 0,001$). (Tabela 4)

Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes segundo distribuição em quartis de nível sérico de AU.

Variáveis	QUARTIS				p-valor
	Quartil 1 (n=83)	Quartil 2 (n=81)	Quartil 3 (n=82)	Quartil 4 (n=82)	
Idade (anos) ^a	60,7 \pm 13,9	60,4 \pm 14,5	60,5 \pm 17,6	61,8 \pm 14,4	0,841**
Sexo Masculino ^b	31 (37,3%)	41 (50,6%)	46 (56,1%)	50 (61%)	0,016*
Etnia ^b					
Negro	9 (10,8%)	7 (8,6%)	11 (13,4%)	7 (8,5%)	
Branco	20 (24,1%)	26 (32,1%)	30 (36,6%)	19 (23,2%)	0,218*
Pardo	38 (45,8%)	36 (44,4%)	33 (40,2%)	48 (58,5%)	
Indefinida	16 (19,3%)	12 (14,8%)	8 (9,8%)	8 (9,8%)	
Etiologia DRC ^b					
HAS	4 (4,8%)	3 (3,7%)	7 (8,5%)	6 (7,3%)	
DM	15 (18,1%)	14 (17,3%)	10 (12,2%)	13 (15,9%)	
Glomerulopatia	7 (8,4%)	10 (12,3%)	14 (17,1%)	14 (17,1%)	0,108*
Uropatia Obstrutiva	4 (4,8%)	4 (4,9%)	6 (7,3%)	3 (3,7%)	
Outra Causa	19 (22,9%)	11 (13,6%)	2 (2,4%)	11 (13,4%)	
Indeterminada	34 (41%)	39 (48,1%)	43 (52,4%)	35 (42,7%)	
Acompanhamento (meses) ^a	29,9 \pm 15,2	30,5 \pm 15	33,8 \pm 16,7	34,3 \pm 17	0,324**
IMC (kg/m ²) ^a	25,1 \pm 3,7	26,5 \pm 4,4	25,5 \pm 4,3	25,6 \pm 3,3	0,278**
Obesidade ^b					
Normal	45 (54,2%)	33 (40,7%)	38 (46,3%)	42 (51,2%)	0,668*
Sobrepeso	29 (34,9%)	34 (42%)	33 (40,2%)	31 (37,8%)	
Obesidade	9 (10,8%)	14 (17,3%)	11 (13,4%)	9 (11%)	
Doença cardiovascular ^b	18 (21,7%)	20 (24,7%)	23 (28%)	29 (35,4%)	0,232*
HAS ^b	80 (96,4%)	78 (96,3%)	79 (96,3%)	78 (95,1%)	0,971*
HAS mal controlada ^{b,§}	61 (76,25%)	56 (71,79%)	62 (78,5%)	47 (60,3%)	0,249*
DM ^b	44 (53%)	38 (46,9%)	29 (35,4%)	21 (25,6%)	0,002*
DM mal controlada ^{b,§§}	23 (52,2%)	15 (39,5%)	18 (62,06%)	12 (57,14%)	0,841*
Proteinúria ^b	68 (81,9%)	61 (75,3%)	64 (78%)	57 (69,5%)	0,294*
Alopurinol ^b	5 (6%)	11 (13,6%)	16 (19,5%)	25 (30,5%)	<0,001*
Internamento ^b	9 (10,8%)	7 (8,6%)	5 (6,1%)	10 (12,2%)	0,562*

^a Expresso em média \pm desvio padrão. ^b Expresso em frequência (porcentagem).

Teste Qui-Quadrado; ** Teste de Mann-Whitney. Considerado estatisticamente significativo $p < 0,005$.

§ Proporção apenas em hipertensos (n=315); §§ Proporção apenas em diabéticos (n=132).

DRC: doença renal crônica; IMC: Índice de Massa Corpórea; HAS: Hipertensão; DM: Diabetes.

As características laboratoriais dos pacientes de estudo segundo a divisão em quartis estão descritas na Tabela 5. A média do AU para o quartil 1 foi de $5,8 \pm 0,7$ mg/dL, para o segundo quartil $7,1 \pm 0,3$ mg/dL, para o quartil 3 foi de $8,2 \pm 0,4$ mg/dL e para o último quartil $9,8 \pm 0,9$ mg/dL. Não houve diferença estatisticamente significativa para os demais exames laboratoriais entre diferentes quartis.

Tabela 5 - Características laboratoriais dos pacientes segundo distribuição em quartis de nível sérico de AU.

Variáveis	QUARTIS				p-valor*
	Quartil 1 (n=83)	Quartil 2 (n=81)	Quartil 3 (n=82)	Quartil 4 (n=82)	
Ácido úrico (mg/dL)	$5,8 \pm 0,7$	$7,1 \pm 0,3$	$8,2 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,9$	< 0,001
TFGe inicial (ml/min/1,73m ²)	$23,7 \pm 9,5$	$23,7 \pm 9,6$	$23,8 \pm 8,1$	$23,8 \pm 8,3$	0,962
Hemoglobina (g/dL)	$11,8 \pm 1,4$	$12 \pm 1,6$	$12,2 \pm 1,6$	$12 \pm 1,4$	0,279
Fósforo (mg/dL)	$4,0 \pm 0,6$	$4 \pm 0,8$	$4 \pm 0,8$	$4 \pm 0,7$	0,682
Cálcio (mg/dL)	$9,2 \pm 0,8$	$9,2 \pm 0,7$	$9,3 \pm 0,6$	$9,4 \pm 0,5$	0,575
Albumina (g/dL)	$4,0 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,7$	$4,1 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,6$	0,796

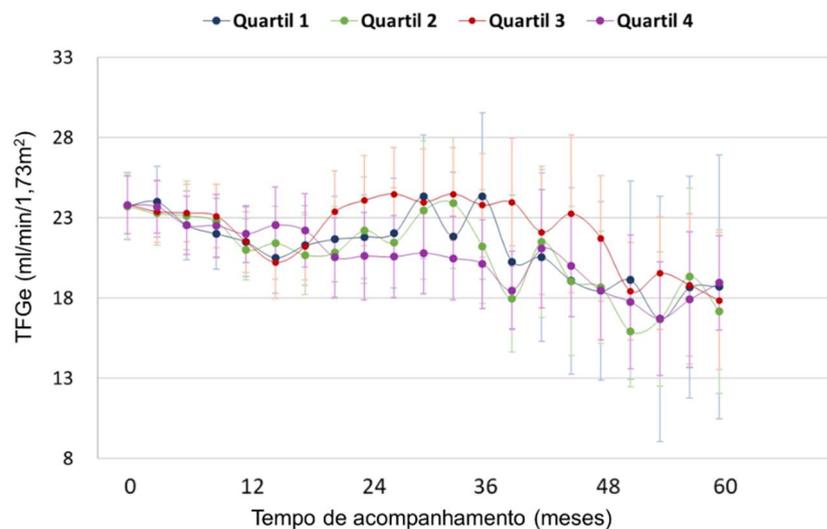
Os dados estão expressos em média \pm desvio padrão.

* teste de Mann-Whitney

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

Na análise da variação longitudinal da TFGe durante o acompanhamento não houve diferença significativa nas medidas de TFGe dentro de cada quartil ($p=0,470$) nem entre os quartis ($p=0,986$) (Figura 8).

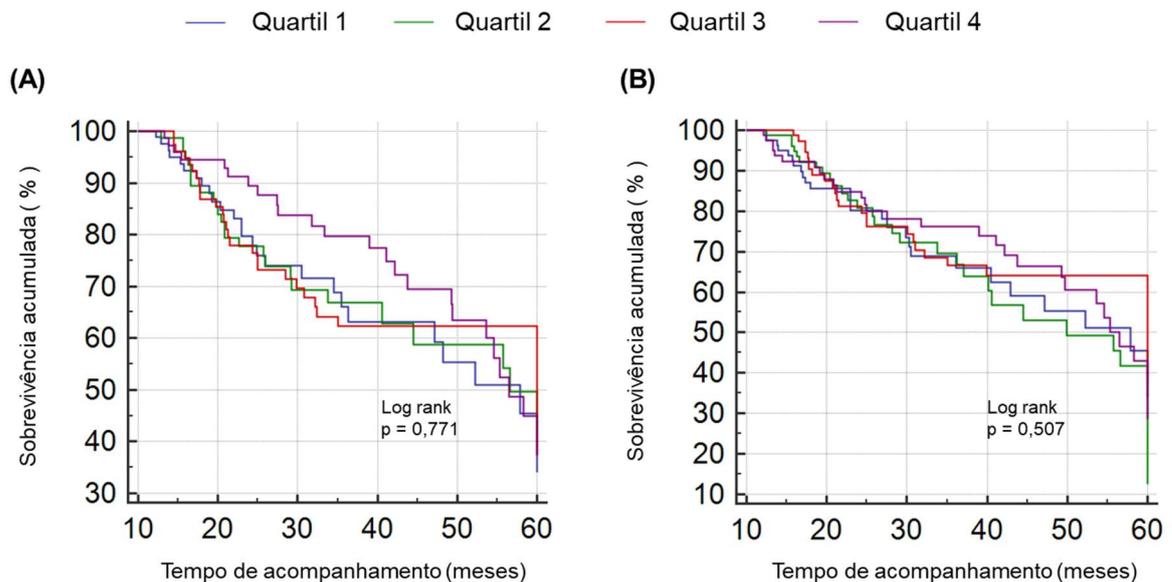
Figura 8 - Variação longitudinal das médias de TFGe segundo distribuição em quartis de nível sérico de AU.



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

As curvas de sobrevivência para evolução para TRS ou óbito e para piora do estágio da DRC estão expostas na Figura 9. Evoluíram para TRS ou óbito 27 (32,5%) pacientes no primeiro quartil, 27 (33,3%) no segundo quartil, 31 (37,8%) no terceiro quartil e 25 (30,5%) no último quartil. O tempo médio para surgimento de desfecho foi de 46,5 meses. Pelo teste de log rank as curvas são semelhantes entre si ($p = 0,771$). Ocorreu piora do estágio de DRC para 27 (32,5%) dos pacientes no primeiro quartil, 33 (40,7%) dos pacientes no quartil 2, 28 (34,1%) no terceiro quartil e 31 (37,8%) no último quartil. O tempo médio para surgimento do desfecho foi de 44,7 meses. Pelo teste de log rank as curvas de sobrevida para piora de estágio da DRC são semelhantes entre si ($p = 0,507$).

Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier para o desfecho combinado (óbito ou evolução para TRS) e para piora de estágio da DRC segundo distribuição em quartis de nível sérico de AU.



(A) Curva de Kaplan-Meier para desfecho combinado (óbito ou evolução para TRS). (B) Curva de Kaplan-Meier para piora do estágio da DRC. Teste de Log Rank.
TRS: terapia renal substitutiva. DRC: doença renal crônica. AU: ácido úrico.

Os demais desfechos renais segundo distribuição em quartis estão dispostos na Tabela 6. Não houve diferença entre os grupos para a queda anual da TFGe ou para a classificação em rápido progressor.

Tabela 6 - Queda anual da TFGe e classificação em rápido progressor segundo distribuição em quartis de nível sérico de AU.

Variáveis	QUARTIS				p-valor
	Quartil 1 (n=83)	Quartil 2 (n=81)	Quartil 3 (n=82)	Quartil 4 (n=82)	
Queda de TFGe ^a (ml/min/1,73m ² ano)	3,2 ± 5,3	2,3 ± 4,6	2,4 ± 5,0	1,8 ± 5,0	0,526**
Rápido Progressor ^b	19 (22,9%)	14 (17,3%)	16 (19,5%)	18 (22%)	0,765*

^a Expresso em média ± desvio padrão. ^b Expresso em frequência (porcentagem).

*Teste de Qui Quadrado. ** Teste de Kruskal Wallis. Considerado estatisticamente significante p<0,05.

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

Na avaliação do risco de cada variável para progressão da DRC o AU, no modelo univariado, não se apresentou como fator de risco para evolução para TRS ou óbito (p = 0,411) nem para queda de estágio da DRC (p = 0,951). Nas avaliações subsequentes, com modelos utilizando as variáveis mais significativas para o surgimento do desfecho, foi forçada a entrada do AU para avaliar o seu risco independente dentro do modelo. Em todos os modelos testados o AU não apresentou risco significativo para evolução para TRS ou óbito nem para queda de estágio da DRC (Tabela 7).

Tabela 7 - Risco de evolução para TRS ou óbito e de piora de estágio da DRC para aumento de 1mg/dL no nível sérico médio de AU avaliado por modelos de riscos proporcionais de Cox.

Evolução para TRS ou óbito Incidência 33,6%				Piora de Estágio da DRC Incidência 36,3%			
	HR	IC 95%	P		HR	IC 95%	P
Modelo 1 [§]	0,947	0,833 – 1,077	0,411	Modelo 1 [§]	1,004	0,887 – 1,136	0,951
Modelo 2 ^{§§}	1,016	0,885 – 1,166	0,822	Modelo 2 ^{§§§§}	1,121	0,974 – 1,291	0,111
Modelo 3 ^{§§§}	1,005	0,879 – 1,150	0,940	Modelo 3 ^{§§§§§}	1,064	0,936 – 1,208	0,342

[§]Análise univariada. ^{§§} Considerando variáveis: idade, hipertensão, controle de HAS, IMC, proteinúria, DCV, DRC por diabetes *mellitus*, TFGe inicial, hemoglobina, cálcio, fósforo, albumina. ^{§§§} Considerando variáveis: IMC, DCV, TFGe inicial, hemoglobina, fósforo, albumina. ^{§§§§} Considerando variáveis: idade, HAS, HAS mal controlada, proteinúria, uso do alopurinol, etiologia da DRC, TFGe inicial, hemoglobina, cálcio, fósforo, albumina. ^{§§§§§} Considerando variáveis: idade, TFGe inicial, hemoglobina, fósforo, albumina.

Na avaliação inicial do modelo de GEE, o nível sérico do AU não foi preditor relevante para a queda da TFGe (p = 0,681) e, portanto, foi excluído dos modelos subsequentes. O modelo final com as variáveis preditoras da queda da TFGe está exposto na Tabela 8. Após inclusão forçada do AU no modelo final, a variável

permaneceu como não preditor da queda da TFGe (β -0,021, IC95% -0,157 – 0,115, $p=0,764$).

Tabela 8 - Fatores de risco associados queda da TFGe no modelo de GEE.

Parâmetro	β	Modelo padrão	IC 95%	p-valor
Etnia				
Negro	1,400	1,4930	-1,526 – 4,326	0,004
Branco	0,769	1,3958	-1,967 – 3,505	
Pardo	-1,910	1,1791	-4,221 – 0,401	
Proteinúria	-3,202	0,9156	-4,997 - -1,408	< 0,001
DM	1,913	0,8203	0,305 – 3,521	0,020
Fósforo sérico[§]	-4,426	0,6144	-5,630 - -3,221	< 0,001

[§]Risco atribuído ao aumento em 1mg/dL nos níveis séricos de fósforo.

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada. GEE: equações de estimativas generalizadas

8 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que a hiperuricemia não está relacionada à piora da função renal em pacientes com DRC avançada. Estes resultados foram consistentes quando utilizadas diferentes formas de avaliação do AU, como classificação de hiperuricemia, divisões em quartis e avaliação dos níveis séricos de AU como variável contínua. Os resultados também foram consistentes nas diferentes formas de avaliação da progressão de função renal, como queda da TFGe, evolução para TRS ou óbito, piora de estágio da DRC ou classificação em rápido progressor.

A maioria dos estudos que avaliam a associação entre doença renal e níveis séricos de AU incluem pacientes com função renal normal ou em estágios precoces da DRC. Kuwabara et al. (2017) realizaram coorte de 5 anos de acompanhamento e observaram que níveis elevados de AU estão relacionados a maior chance de progressão rápida da função renal (OR 3,77 – IC 95% 3,35 – 4,26), entretanto, neste estudo foram incluídos pacientes com função renal normal ou discretamente diminuída e aqueles com TFGe < 60ml/min/1,73m² foram excluídos. Recentemente, Oh et al. (2019) demonstraram que o aumento em 1 mg/dL nos níveis séricos de AU acarreta um risco 28% maior de evolução para falência renal (HR 1,27 – IC 95% 1,212 – 1,345) em uma população com TFG inicial média de 52,8 ± 30,46 ml/min/1,73m².

Em nosso estudo, a TFGe inicial média foi de 23,8 ± 8,8 ml/min/1,73m² e 75,9% dos pacientes classificavam-se em DRC estágio IV ou V no início do acompanhamento. Nacak et al. (2015), de forma semelhante avaliaram o papel da hiperuricemia na progressão da DRC em indivíduos com TFGe < 60ml/min/1,73m², em uma amostra com 74,9% de pacientes em DRC estágio IV ou V e não encontrou qualquer relação entre os níveis séricos de AU e taxa de queda da TFGe ou tempo até necessidade hemodialis. Outro estudo de coorte avaliou a relação entre hiperuricemia e evolução para falência renal em indivíduos com DRC estágios II a IV e não encontrou tal relação para aqueles com TFG < 30ml/min/1,73m², embora tenha encontrado um risco 40% maior de evolução para o desfecho naqueles com TFGe ≥45ml/min/1,73m² (HR 1,40 – IC95% 1,12 – 1,75) (SRIVASTAVA et al., 2018).

As razões para resultados diferentes entre a associação entre hiperuricemia e progressão de DRC quando avaliado em indivíduos com DRC incipiente ou avançada são desconhecidas. Embora o presente estudo tenha falhado em demonstrar a correlação entre os níveis séricos de AU e a TFGe, diversas outras pesquisas já

demonstraram que em estágios mais avançados da doença renal os níveis circulantes de AU são maiores (KUBO et al., 2019). Enquanto na população geral a prevalência de hiperuricemia é de 13,2% (RODRIGUES et al., 2012) nosso estudo encontrou uma prevalência de hiperuricemia, definida por nível sérico de AU $\geq 7,0$ mg/dL, de 65,24%, achado semelhante ao de outros estudos que avaliaram indivíduos com doença renal (NACAK et al., 2015; SRIVASTAVA et al., 2018). Apesar da elevada prevalência da hiperuricemia, o AU circulante não parece ser capaz de agravar o dano renal neste grupo de pacientes.

Uma possível explicação para este comportamento paradoxal do AU nos pacientes com DRC avançada baseia-se no mecanismo de dano renal induzido pelo AU. Segundo estudos experimentais, a agressão renal resulta de lesão endotelial, inflamação e estresse oxidativo (YANG et al., 2019). Esses efeitos ocorrem principalmente por que o AU estimula a ativação do SRAA (YU et al., 2010). Nos indivíduos com DRC, existe hiperativação do SRAA (SIRAGY; CAREY, 2010) e, possivelmente, o incremento induzido pelo AU é desprezível na patogênese de lesão renal.

Uma outra hipótese é a de que o mecanismo de hiperuricemia é diferente entre indivíduos com função renal preservada e função renal comprometida. Obesidade, síndrome metabólica, DM e HAS estão associadas a níveis elevados de AU e estudos já demonstraram que a hiperuricemia precede o surgimento destas condições (KUWABARA; HISATOME; et al., 2017; BOMBELLI et al., 2018), assim como pode preceder o surgimento da lesão renal em indivíduos saudáveis (OH et al., 2019). Nestas circunstâncias a hiperuricemia não pode ser explicada pela baixa excreção urinária por perda de função renal, sugerindo que outros mecanismos para a manutenção de níveis elevados de AU devam existir. Em muitos pacientes com DRC estabelecida, entretanto, a hiperuricemia se dá pela redução do clareamento renal de urato secundário à queda da TFGe e sucede o aparecimento da doença. Nesta condição, o AU pode ter um significado clínico distinto e se comportar apenas como marcador de perda de função renal. De fato, enquanto a hiperuricemia, tem sido consistentemente relacionada a elevado risco cardiovascular e de mortalidade geral (CHO et al., 2018), alguns estudos sugerem que esta associação é atenuada em indivíduos com DRC (LI et al., 2016). A relação entre os níveis séricos de AU e o risco de progressão da doença renal pode se comportar de forma semelhante. Rincon-Choles et al. (2017), ao avaliar a associação entre hiperuricemia e risco de progressão

da DRC em indivíduos com doença renal e média de TFG_e inicial de 44,5 ml/min/1,73m², encontrou aumento do risco apenas no quartil mais alto, com AU acima de 8,9mg/dL, enquanto estudos na população geral demonstram que o risco de queda progressiva da TFG_e ocorre com níveis de AU bem mais baixos (ZHOU et al., 2019). No nosso estudo, o quarto quartil foi determinado por AU > 8,78mg/dL, entretanto, não encontramos relação entre os níveis e AU e a progressão da DRC neste grupo. É possível que a diferença de resultados se deva pela disparidade entre a TFG_e inicial entre os dois estudos (44,5 ± 11,8 vs. 23,8 ± 8,8 ml/min/1,73m²).

A dificuldade em diferenciar os pacientes com DRC que apresentam hiperuricemia secundária à queda da TFG_e daqueles que têm hiperuricemia determinada por outros mecanismos pode justificar os resultados controversos dos estudos que avaliam a progressão da DRC associada aos níveis séricos de AU. Testa et al. (2014) avaliaram a associação entre polimorfismo rs734553 do gene do receptor GLUT9, principal transportador de urato no túbulo proximal, com a progressão da doença renal em pacientes com DRC estágio III a V, com TFG_e inicial de 36 ml/min/1,73m². Na população geral, este polimorfismo é o mais forte preditor de hiperuricemia. Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com a presença ou ausência de polimorfismo do GLUT9 através de genotipagem. Os pacientes com polimorfismo genético apresentaram maior risco de progressão de doença renal, definida como queda maior que 30% da TFG_e, início de diálise ou transplante (HR 2,35 - IC 95% 1,25 - 4,42). Curiosamente, o mesmo estudo não encontrou relação entre o polimorfismo e AU sérico nos pacientes com DRC e os níveis séricos de AU falharam em prever os desfechos renais. Estes achados corroboram a hipótese de que a hiperuricemia pode ter diferentes significados clínicos a depender do mecanismo que a determina.

Os resultados de nosso estudo mostram que o uso de hipouricemiante foi mais frequente no grupo com hiperuricemia (21,9% vs. 9,6%, p < 0,005). A maioria dos pacientes que recebeu prescrição do alopurinol durante o acompanhamento manteve a média de suas medidas de AU acima de 7,0mg/dL. Este dado sugere que a prescrição da medicação nestes indivíduos teve pouca efetividade. Embora o possível efeito nefroprotetor atribuído ao alopurinol careça de comprovação científica (SAMPSON et al., 2017), o efeito hipouricemiante da medicação em indivíduos com DRC é comprovado (JUNG et al., 2019) e a baixa resposta nesta população pode ter sido resultado de baixa aderência ao tratamento prescrito.

Em nosso estudo, as glomerulopatias foram as causas mais frequentes de DRC no grupo de pacientes com hiperuricemia, excluindo-se as causas indeterminadas, e foram responsáveis pela lesão renal em 16,6% destes pacientes. Poucos estudos avaliaram a relação entre AU e doenças glomerulares. Algumas pesquisas sugerem que a hiperuricemia está relacionada, na nefropatia por IgA, a maior atrofia tubular e fibrose intersticial, mesmo na ausência de disfunção renal, e é responsável por pior prognóstico e evolução mais rápida para TRS nestes pacientes (ZHOU et al., 2014; CALISKAN et al., 2016). Estudo recente demonstrou que a hiperuricemia foi fator de risco para achado de glomeruloesclerose segmentar (OR = 1,80 – IC95% 1,31–2,48), atrofia tubular e fibrose intersticial (OR = 1,80 – IC 95% 1,01–3,23) em biópsia renal de indivíduos com diagnóstico de doença glomerular, mas com TFG_e média de 98,1 ml/min/1,73m² (FAN et al., 2019). Outros estudos encontraram associação entre níveis séricos de AU e arteriopatias em achados de biópsia renal (KOHAGURA et al., 2012). Os estudos que avaliam a histopatologia renal raramente incluem pacientes com outras doenças renais que não as glomerulares, uma vez que a biópsia renal não é rotineiramente indicada nestes indivíduos. Portanto, não se sabe se estes achados são específicos de pacientes com glomerulopatias ou se pode ser generalizado para todos indivíduos com hiperuricemia. É possível que o AU, ao potencializar as lesões glomerulares nas glomerulopatias, provoque progressão mais rápida da disfunção renal, justificando a maior frequência de doença glomerular no grupo com hiperuricemia.

Em nosso estudo, o DM foi mais frequente no grupo com normouricemia quando comparado ao grupo com hiperuricemia (50,9% x 34,6%, $p < 0,05$). Este achado de níveis mais baixos de AU em diabéticos é frequente e, em geral, estão associados a pior controle do DM. Este resultado é justificado pelo aumento na excreção de AU induzido pela glicosúria (BO et al., 2001; LYTVYN et al., 2014).

O presente estudo apresentou algumas limitações. Primeiramente, o caráter retrospectivo e baseado em registro em prontuário médico pode ter omitido informações importantes. Em especial, o uso de hipouricemiantes baseou-se na prescrição médica e registro em prontuário e a aderência do paciente não pôde ser confirmada. Outros dados como presença de DCV, internamento, óbito e evolução para TRS também podem ter sido subnotificadas em prontuário. Segundo, os critérios de seleção, ao determinar tempo de acompanhamento mínimo de 12 meses, excluiu 133 pacientes que necessitaram precocemente de TRS. Não sabemos se estes

pacientes tinham ou não hiperuricemia. Por outro lado, 91 pacientes foram excluídos por acompanhamento irregular. Embora tenham sido excluídos por não preencherem os critérios do estudo, em geral os pacientes que tinham consultas nefrológicas menos frequentes eram aqueles que tinham DRC estável ou de progressão lenta, e também não foram avaliados os valores do AU sérico nestes pacientes. Finalmente, o tempo de acompanhamento médio dos pacientes foi de 32,1 meses, enquanto os desfechos avaliados, evolução para TRS ou óbito e piora de estágio da DRC, ocorreram após mais de 40 meses.

Este estudo também apresenta pontos fortes. Utilizamos diferentes formas para avaliar o AU. A classificação em hiperuricemia vs. normouricemia é baseada no limite de solubilidade do AU em temperatura e pH normais (KHANNA et al., 2012) e pode não ser adequado para avaliar os efeitos do AU solúvel na progressão da doença renal. Entretanto, incluímos análises do AU segundo estratificação em quartis e como variável contínua para avaliar se níveis séricos mais baixos de AU estão relacionados aos desfechos renais. Utilizamos, ainda, diferentes formas de avaliar a progressão da doença renal: como queda da TFGe, evolução para TRS ou óbito, piora de estágio da DRC ou classificação em rápido progressor. A análise dos dados foi consistente nos diferentes modelos em refutar a hipótese de que o AU está associado à progressão da doença renal em pacientes com DRC estágios IIIb – V. O fato de que as análises em diferentes modelos apontam na mesma direção fortalecem a validade dos nossos resultados.

9 CONCLUSÃO

- Os resultados deste estudo sugerem que, em pacientes com DRC avançada, o AU não está relacionado à queda da TFGe.
- Entre os pacientes avaliados, a maioria eram homens (51,2%) pardos (47,3%) com idade média de $60,9 \pm 15,0$ anos. No início do acompanhamento 24,1% dos pacientes foram classificados como DRC estágio IIIb, 57,9% estágio IV e 18,0% estágio V. A média da TFGe inicial foi $23,8 \pm 8,8$ ml/min/1,73m²:
 - A média do AU foi de $7,6 \pm 1,6$ mg/dL e a prevalência de hiperuricemia foi de 62,5%.
 - A média da queda da TFGe foi de $2,4 \pm 5,0$ ml/min/1,73m²/ano e 20,4% dos pacientes tiveram queda da TFGe >5 ml/min/1,73m²/ano e foram classificados como rápido progressor.
 - A hiperuricemia não se apresentou como fator de risco para a classificação em rápido progressor (RR 0,840, IC 95% 0,543 – 1,287). As curvas de queda da TFGe foram semelhantes entre os grupos com hiperuricemia e normouricemia ($p=0,061$) e entre os quartis ($p=0,986$). A hiperuricemia não foi fator de risco para evolução para TRS ou óbito (RR 1,135, IC95% 0,803 – 1,605) nem para piora de estágio da DRC (RR 1,013, IC95% 0,749 – 1,371).
 - Na análise multivariada, o AU não foi preditor relevante para queda da TFGe (β -0,021, IC95% -0,157 – 0,115). Apresentaram-se como fator de risco para queda da TFGe a proteinúria (β -3,202, IC95% -4,997 – -1,408) e o aumento em 1mg/dL no fósforo sérico (β -4,426, IC95% -5,630 – -3,221).

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. **Diabetes Care**, v. 40, n. Suppl. 1, p. S1–S135, 2017.
- BARTÁKOVÁ, V.; KURICOVÁ, K.; PÁCAL, L.; et al. Hyperuricemia contributes to the faster progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 30, n. 7, p. 1300–1307, 2016.
- BO, S.; CAVALLO-PERIN, P.; GENTILE, L.; REPETTI, E.; PAGANO, G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. **European journal of clinical investigation**, v. 31, n. 4, p. 318–21, 2001.
- BOBULESCU, I. A.; MOE, O. W. Renal Transport of Uric Acid: Evolving Concepts and Uncertainties. **Adv Chronic Kidney Dis**, v. 19, n. 6, p. 358–371, 2012.
- BOMBELLI, M.; QUARTI-TREVANO, F.; TADIC, M.; et al. Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population. **Journal of Hypertension**, v. 36, n. 7, p. 1492–1498, 2018.
- CALISKAN, Y.; OZLUK, Y.; CELIK, D.; et al. The clinical significance of uric acid and complement activation in the progression of IgA nephropathy. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 41, n. 2, p. 148–157, 2016.
- CHANG, W. X.; ASAKAWA, S.; TOYOKI, D.; et al. Predictors and the subsequent risk of end-stage renal disease - Usefulness of 30% decline in estimated GFR over 2 years. **PLoS ONE**, v. 10, n. 7, p. 1–15, 2015.
- CHO, S. K.; CHANG, Y.; KIM, I.; RYU, S. U-Shaped Association Between Serum Uric Acid Level and Risk of Mortality: A Cohort Study. **Arthritis and Rheumatology**, v. 70, n. 7, p. 1122–1132, 2018.
- CHOI, H. K.; MOUNT, D. B.; REGINATO, A. M. Pathogenesis of Gout. **Ann intern Med**, v. 143, p. 499–516, 2005.
- COLLINS, A. J.; FOLEY, R. N.; GILBERTSON, D. T.; CHEN, S. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. **Kidney International**, v. 5, p. 2–7, 2015.
- DALBETH, N.; MERRIMAN, T. R.; STAMP, L. K. Gout. **Lancet**, v. 388, p. 2039–2052, 2016.
- FAN, S.; ZHANG, P.; WANG, A. Y.; et al. Hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy. **BMC Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 1–8, 2019.
- GALÁN, I.; GOICOECHEA, M.; QUIROGA, B.; et al. Original article Hyperuricemia is associated with progression of chronic kidney disease in patients with reduced functioning kidney mass. , , n. x x, p. 2–7, 2017.
- GOICOECHEA, M.; VINUESA, S. G.; 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**, v. 65, n. 4, p. 543–549, 2015.

GRASSI, D.; FERRI, L.; DESIDERI, G.; et al. Chronic Hyperuricemia, Uric Acid Deposit and Cardiovascular Risk. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, p. 2432–2438, 2013.

JAMES, P. A.; OPARIL, S.; CARTER, P.; et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA**, v. 311, n. 5, p. 507–520, 2014.

JOHNSON, R. J.; NAKAGAWA, T.; JALAL, D.; et al. Uric acid and chronic kidney disease: Which is chasing which? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 28, n. 9, p. 2221–2228, 2013.

JUNG, H.; ID, J.; OH, J.; HO, D.; ID, S. Urate-lowering agents for asymptomatic hyperuricemia in stage 3 – 4 chronic kidney disease: Controversial role of kidney function. **PLoS ONE**, v. 14, n. 6, p. 1–13, 2019.

KANG, D.; NAKAGAWA, T.; FENG, L.; HARRIS, R.; JOHNSON, R. J. A Role for Uric Acid in the Progression of Renal Disease. **J Am Soc Nephrol**, v. 13, p. 2888–2897, 2002.

KANJI, T.; GANDHI, M.; CLASE, C. M.; YANG, R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis. **BMC Nephrology**, v. 16, n. 1, 2015.

KDIGO CKD WORK GROUP. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney Inter Suppl**, v. 3, p. 1–150, 2013.

KHANNA, D.; FITZGERALD, J. D.; KHANNA, P. P.; et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part I: Systematic Non-pharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. **Arthritis Care Res**, v. 64, n. 10, p. 1431–1446, 2012.

KLATTE, D. C. F.; GASPARINI, A.; XU, H.; et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. **Gastroenterology**, v. 153, n. 3, p. 702–710, 2017.

KOHAGURA, K.; KOCHI, M.; MIYAGI, T.; et al. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study. **Hypertension Research**, v. 36, p. 43–49, 2012.

KUBO, S.; NISHIDA, Y.; KUBOTA, Y.; et al. Higher serum uric acid level is inversely associated with renal function assessed by cystatin C in a Japanese general population without chronic kidney disease: The KOBE study. **BMC Nephrology**, v. 20, n. 1, p. 1–8, 2019.

KUWABARA, M.; BJORNSTAD, P.; HISATOME, I.; et al. Elevated Serum Uric Acid Level Predicts Rapid Decline in Kidney Function. **American Journal of Nephrology**, v. 45, n. 4, p. 330–337, 2017.

KUWABARA, M.; HISATOME, I.; NIWA, K.; et al. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension. **Hypertension**, v. 71, n. 1, p. 78–86, 2017.

LEVEY, A. S.; GREENE, T.; KUSEK, J. W.; BECK, G. J. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. **J Am Soc Nephrol**, v. 11, p. 155 A, 2000.

LEVEY, A. S.; STEVENS, L. A.; SCHMID, C. H.; et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, n. 9, p. 604–613, 2009.

LI, L.; YANG, C.; ZHAO, Y.; et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. **BMC Nephrology**, v. 15, n. 122, p. 1–12, 2014.

LI, Q.; ZHANG, Y.; DING, D.; et al. Association between Serum Uric Acid and Mortality among Chinese Patients with Coronary Artery Disease. **Cardiology (Switzerland)**, v. 134, n. 3, p. 347–356, 2016.

LIU, X.; ZHAI, T.; MA, R.; et al. Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. **Renal Failure**, v. 40, n. 1, p. 289–297, 2018a. Informa Healthcare USA, Inc. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1456463>>. .

LIU, X.; ZHAI, T.; MA, R.; et al. Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. **Renal Failure**, v. 40, n. 1, p. 289–297, 2018b. Informa Healthcare USA, Inc.

LYTVYN, Y.; ŠKRTIĆ, M.; YANG, G. K.; et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 308, n. 2, p. F77–F83, 2014.

MOULIN, S. R.; BALDO, M. P.; SOUZA, J. B.; LUCHI, W. M. Distribution of Serum Uric Acid in Black Africans and Its Association With Cardiovascular Risk Factors. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 19, n. 1, p. 45–50, 2017.

NACAK, H.; DIEPEN, M. VAN; GOEIJ, M. C. M. DE; ROTMANS, J. I.; DEKKER, F. W. Uric acid : association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients. **BMC Nephrology**, v. 15, n. 91, p. 1–7, 2014.

NACAK, H.; DIEPEN, M. VAN; QURESHI, A. R.; et al. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage III , IV and V chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, v. 30, p. 2039–2045, 2015.

NAKAGAWA, T.; MAZZALI, M.; KANG, D. H.; et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. **American Journal of Nephrology**, v. 23, n. 1, p. 2–7, 2003.

OH, T. R.; CHOI, H. S.; KIM, C. S.; et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–9, 2019.

PIEPOLI, M. F.; HOES, A. W.; AGEWALL, S.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in. **Europ Heart J**, v. 37, n. 29, p. 2315–2381, 2016.

- RIDI, R. EL; TALLIMA, H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid : A review. **Journal of Advanced Research**, v. 8, p. 487–493, 2017.
- RINCON-CHOLE, H.; JOLLY, S. E.; ARRIGAIN, S.; et al. Original Report : Laboratory Investigation Impact of Uric Acid Levels on Kidney Disease Progression. **Am J Nephrol**, v. 46, p. 315–322, 2017.
- RODRIGUES, S. L.; BALDO, M. P.; CAPINGANA, D. P.; et al. Gender distribution of serum uric acid and cardiovascular risk factors: Population based study. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, n. 1, p. 13–21, 2012.
- RYSZ, J.; GLUBA-BRZÓZKA, A.; FRANCZYK, B.; JABLONOWSKI, Z.; CIALKOWSKA-RYSZ, A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. **Int J Mol Sci**, v. 18, p. 1–17, 2017.
- SAMPSON, A. L.; SINGER, R. F.; WALTERS, G. D. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, , n. 10, p. 1–62, 2017.
- SANCHEZ-LOZADA, L. G.; TAPIA, E.; SANTAMARIA, J.; et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. **Kidney International**, v. 67, p. 237–247, 2005.
- SIRAGY, H. M.; CAREY, R. M. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. **American Journal of Nephrology**, v. 31, n. 6, p. 541–550, 2010.
- SRIVASTAVA, A.; KAZE, A. D.; MCMULLAN, C. J.; ISAKOVA, T.; WAIKAR, S. S. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. **Am J Kidney Dis**, v. 71, n. 3, p. 362–370, 2018.
- STRINGER, S.; SHARMA, P.; DUTTON, M.; et al. The natural history of , and risk factors for , progressive Chronic Kidney Disease (CKD): the Renal Impairment in Secondary care (RIISC) study ; rationale and protocol. **BMC Nephrology**, v. 14, n. 95, p. 1–16, 2013.
- STURM, G.; KOLLERITS, B.; NEYER, U.; RITZ, E.; KRONENBERG, F. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. **Experimental Gerontology**, v. 43, p. 347–352, 2008.
- SU, X.; XU, B.; YAN, B.; QIAO, X.; WANG, L. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 12, n. 11, p. 1–17, 2017.
- TESTA, A.; MALLAMACI, F.; SPOTO, B.; et al. Association of a polymorphism in a gene encoding a urate transporter with ckd progression. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 9, n. 6, p. 1059–1065, 2014.
- TSAI, C.; LIN, S.; KUO, C.; HUANG, C. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease : A Longitudinal Analysis and Mini- Review. **PLoS ONE**, v. 12, n. 1, p. 1–16, 2017.
- VARGAS-SANTOS, A. B.; NEOGI, T. Management of Gout and Hyperuricemia in

CKD. **Am J Kidney Dis**, v. 70, n. 3, p. 422–439, 2017.

VEJAKAMA, P.; INGSATHIT, A.; MCEVOY, M.; ATTIA, J.; THAKKINSTIAN, A. Progression of chronic kidney disease: an illness-death model approach. **BMC Nephrology**, v. 18, n. 205, p. 1–8, 2017.

VERHAVE, J. C.; TROYANOV, S.; MONGEAU, F.; et al. Prevalence , Awareness , and Management of CKD and Cardiovascular Risk Factors in Publicly Funded Health. **Clin J Am Soc Nephrol**, , n. 9, p. 713–719, 2014.

WANG, T. J.; VASAN, R. S. Epidemiology of Uncontrolled Hypertension in the United States. **Circulation**, v. 112, p. 1651–1662, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. **World Health Organization**, , n. 311, 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 9/6/2019.

WU, A. H.; GLADDEN, J. D.; AHMED, M.; AHMED, A.; FILIPPATOS, G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. **Int J Cardiol**, v. Jun, n. 213, p. 4–7, 2016.

YANG, L.; CHANG, B.; GUO, Y.; WU, X.; LIU, L. The role of oxidative stress-mediated apoptosis in the pathogenesis of uric acid nephropathy. **Renal Failure**, v. 41, n. 1, p. 616–622, 2019.

YANG, W.; XIE, D.; ANDERSON, A. H.; et al. Association of Kidney Disease Outcomes With Risk Factors for CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. **Am J Kidney Dis**, v. 63, n. 2, p. 236–243, 2014.

YU, M.-A.; SANCHEZ-LOZADA, L. G.; JOHNSON, R. J.; KANG, D.-H. 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, p. 1234–1242, 2010.

ZHOU, F.; YU, G.; WANG, G.; et al. Association of serum uric acid levels with the incident of kidney disease and rapid eGFR decline in Chinese individuals with eGFR > 60 mL/min/1.73 m² and negative proteinuria. **Clini Exp Nephrol**, v. 23, n. 7, p. 871–879, 2019.

ZHOU, J.; SHI, S.; ZHANG, H.; et al. Plasma uric acid level indicates tubular interstitial lesions at early stage of IgA nephropathy. **BMC Nephrology**, v. 15, n. 1, p. 2–7, 2014.

APÊNDICE A – FICHA DE AVALIAÇÃO

HIPERURICEMIA E PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA FICHA DE AVALIAÇÃO (REG DRC: _____ INICIAIS: _____)

Data: ____ / ____ / _____

1) Número: _____

DADOS PESSOAIS

2) **Sexo:** 1 () MASC 2 () FEM

3) **Data de Nascimento:** ____ / ____ / ____

4) **Raça:** 1 () NEGRO 2 () BRANCO 3 () PARDO 4 () OUTRO 5 () INDEFINIDO

DADOS CLÍNICOS

5) **Data da Primeira Consulta no ambulatório de DRC:** ____ / ____ / ____

6) **Etiologia da DRC:** 1 () HIPERTENSÃO 2 () DIABETES 3 () GLOMERULOPATIA
4 () UROPATIA OBSTRUTIVA 5 () OUTRA CAUSA 6 () INDETERMINADA

7) **Uso de Ácido Úrico:** () SIM 2 () NÃO

8) **Hipertensão** 1 () SIM 2 () NÃO

9) **Hipertensão Mal Controlada:** 1 () SIM 2 () NÃO

10) **Diabetes:** 1 () SIM 2 () NÃO

11) **Diabetes Mal Controlado:** 1 () SIM 2 () NÃO

12) **Peso:** _____ **Altura:** _____

13) **Obesidade (IMC):** 1 () NORMAL 2 () SOBREPESO 3 () OBESIDADE

14) **Doença Cardiovascular:** 1 () SIM 2 () NÃO

15) **Internamento:** 1 () SIM 2 () NÃO

16) **Proteinúria:** 1 () SIM 2 () NÃO

EXAMES LABORATORIAIS – FLUXOGRAMA

Data	T 0	T 3m	T 6m	T 9m	T 12m 1 ano	T 15m	T 18m	T 21m	T 24m 2 anos
Creatinina									
TFGe									
Ácido Úrico		*		*		*		*	
Hemoglobina		*	*	*		*	*	*	
Fósforo		*	*	*		*	*	*	
Cálcio		*	*	*		*	*	*	
Albumina		*	*	*		*	*	*	
Proteinúria		*	*	*		*	*	*	
HbA1c		*	*	*		*	*	*	

Data	T 27m	T 30m	T 33m	T 36m 3 anos	T 39m	T 42m	T 45m	T 48m 4 anos	T 51m
Creatinina									
TFGe									
Ácido Úrico	*		*		*		*		*
Hemoglobina	*	*	*		*	*	*		*
Fósforo	*	*	*		*	*	*		*
Cálcio	*	*	*		*	*	*		*
Albumina	*	*	*		*	*	*		*
Proteinúria	*	*	*		*	*	*		*
HbA1c	*	*	*		*	*	*		*

Data	T 54m	T 57m	T 60m 5 anos	T 63m	T 66m	T 69m	T 72m 6 anos	T 75m	T 78m
Creatinina									
TFGe									
Ácido Úrico		*		*		*		*	
Hemoglobina	*	*		*	*	*		*	*
Fósforo	*	*		*	*	*		*	*
Cálcio	*	*		*	*	*		*	*
Albumina	*	*		*	*	*		*	*
Proteinúria	*	*		*	*	*		*	*
HbA1c	*	*		*	*	*		*	*

**APÊNDICE B – SOLICITAÇÃO DE ISENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO
LIVRE E ESCLARECIDO**

**SOLICITAÇÃO DE ISENÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO**

Referência: RISCO DE QUEDA DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR
ASSOCIADO À HIPERURICEMIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL
CRÔNICA

Pesquisador Responsável: Nathália Karina Nobre Alecrim Moreira

Ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE):

Venho por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado “Risco de queda da taxa de filtração glomerular associado à hiperuricemia em pacientes com doença renal crônica” proposto por Nathália Karina Nobre Alecrim Moreira.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: **i)** por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; **ii)** porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; **iii)** porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e **iv)** porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e conseqüentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Recife, de 2018.

APÊNDICE C - MANUSCRITO ENVIADO AO PERIÓDICO NEPHRON (ISSN 1660-8151)

Research Article

Targeting hyperuricemia to slow CKD progression: too late for stage IV patients

Authors: Nathália Karina Nobre Alecrim Moreira^{1*}, Marcelo Pereira da Silva², Luis Henrique Bezerra Cavalcanti Sette², Lucila Maria Valente²

¹ Health Science Postgraduate Department, Federal University of Pernambuco, Recife (Pernambuco), Brazil

² Nephrology Service, Clinics Hospital / Federal University of Pernambuco, Recife (Pernambuco), Brazil

Short Title: Targeting hyperuricemia to slow CKD progression

*Corresponding Author

Nathalia Karina Nobre Alecrim Moreira
Health Science Postgraduate Department
Federal University of Pernambuco
Professor Moraes Rego street, 1235
Recife, Pernambuco, CEP 50670 901, Brazil
Tel: 55 81 992925939
E-mail: nalecrim.nefro@gmail.com

Keywords: chronic kidney insufficiency, glomerular filtration rate, uric acid, hyperuricemia

Abstract

Hyperuricemia is common in chronic kidney disease (CKD). However, the role of hyperuricemia in the progression of CKD remains unknown, especially in more advanced stages of kidney disease. The aim of this study was to evaluate the association between serum levels of uric acid (UA) and the decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) in individuals with advanced CKD.

Methods: A retrospective cohort study was conducted with CKD patients and eGFR <45 mL/min/1.73m². Patients were stratified into quartiles according to serum level of UA. The primary outcome was slope of eGFR decline and secondary outcomes were progression to renal replacement therapy (RRT) or death and worsening of the eGFR category. Decline in renal function was assessed with ANOVA for repeated measures and a Cox proportional hazard ratio model was applied to analyze the relationship between secondary outcomes and UA level in multivariate models.

Results: A total of 328 patients with a mean follow-up of 32.1 ± 16.0 months were included. There was no difference between slope of eGFR between UA quartiles (p = 0.526). One hundred and ten patients progressed to RRT or death during follow-up and worsening of the eGFR category occurred for 134 patients. The incidence of both outcomes was similar between quartiles. UA did not present as a significant risk factor for progression to RRT or death or to worsening of eGFR category in any of the models tested.

Conclusion: The results of this study suggest that hyperuricemia is not related to the progression of CKD in individuals with eGFR <45 mL/min/1.73m².

Introduction

Although hyperuricemia is a common finding in chronic kidney disease (CKD), little is known about the clinical significance of elevated uric acid (UA) levels in these patients.

Kidney damage caused by renal calculi of UA, chronic nephropathy due to deposition of urate or acute renal damage by UA in tumor lysis syndrome are well known. These conditions have in common the renal deposition of monosodium urate crystals, pathogenesis similar to that of gouty arthritis [1]. Recently, the evaluation of higher levels of UA as a risk factor for the development or progression of CKD has received attention and evidence in animal models with hyperuricemia have demonstrated the participation of soluble urate in the pathogenesis of CKD [2].

Studying the role of hyperuricemia in the development and progression of CKD in humans is a challenge, since UA is excreted primarily by the kidneys and, therefore, in individuals with CKD the serum level of UA is frequently increased [3]. Epidemiological studies in the general population and in patients with CKD suggest the involvement of UA in the development of renal disease [4], while the role of UA in the progression of established kidney disease remains uncertain, especially in more advanced stages of kidney disease [5]. The aim of this study was to evaluate whether higher levels of UA are related to faster progression of CKD in patients with $eGFR < 45\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

Materials and Methods

We performed a retrospective cohort study at the CKD clinic of the Clinics Hospital of the Federal University of Pernambuco from January 2018 to March 2019.

We evaluated the medical charts of patients who were followed at the outpatient clinic from December 2002 to December 2017. Patients older than 18 years who had had more than 12 months of follow-up and had at least three measurements of serum creatinine and one measurement of UA per year were included in the study. For other laboratory tests, at least one measurement was

required, performed at any time during follow-up. Patients were excluded if they had irregular follow-up (defined by less than 3 consultations in a one-year period) and if they had insufficient data on medical records. We also excluded patients with diagnosis of nephrolithiasis, those with hematological neoplasia, chemotherapy for any type of neoplasia and pregnant or postpartum women.

The following data were collected from medical chart: age at first visit, gender, ethnicity, clinical data (weight, height, etiology of chronic kidney disease, date of first and last visit, presence of comorbidities such as hypertension, diabetes, cardiovascular disease and obesity, control of hypertension and diabetes and hospitalization during the follow-up period. Hypertension was defined as the use of antihypertensive medications or systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mmHg in two or more occasions. Poorly controlled hypertension was defined as SBP ≥ 140 mmHg or DBP ≥ 90 mmHg in more than 25% of the measurements despite the prescription of antihypertensive drugs. Diabetes was defined as use of hypoglycemic agents or fasting glycemia ≥ 126 mg/dL or glycosylated hemoglobin (HbA1c) $\geq 7\%$ on two or more occasions. Poorly controlled diabetes was defined as mean HbA1c $\geq 7.5\%$ despite treatment. Obesity was defined according to body mass index (BMI) and classified as overweight if BMI between 25 and 29.9 kg/m² and as obesity if BMI ≥ 30 kg/m². Cardiovascular disease was defined according to documentation in the medical records of coronary artery disease, myocardial infarction, stroke or heart failure. Hospitalization event was extracted from medical chart.

We recorded quarterly laboratory data for serum creatinine and biannual values for serum UA. We recorded annual data for hemoglobin, serum phosphorus, serum calcium and serum albumin. We considered proteinuria present if 24-hour proteinuria >150 mg or urinary protein-to-creatinine ratio >150 mg/g or 24-hour albuminuria >30 mg or urine albumin-to-creatinine ratio >30 mg/g or proteinuria $\geq 1+$ in urinalysis dipstick. The eGFR was calculated using the CKD-EPI equation. Patients were classified into classes of eGFR according to KDIGO categories at the time of the first and last visit. UA was treated as a continuous variable and categorized in quartiles according to UA serum levels.

The primary end point was the eGFR slope during the follow-up period, analyzed by repeated measures analysis of variance (ANOVA). Secondary outcomes were the worsening of the eGFR category and progression to RRT or death. Survival analysis for secondary outcomes was performed using Kaplan-Meier curve, compared by Log rank test.

Cox proportional hazards model was used to assess the risk of progression to the composite outcome of RRT or death and the risk of worsening eGFR category during follow-up. In addition to the serum level of UA, age, sex, ethnicity, etiology of CKD, hypertension, control of hypertension, diabetes, control of diabetes, BMI, proteinuria, CVD, hospitalization, allopurinol prescription, initial eGFR, mean hemoglobin, mean serum phosphorus, mean calcium and mean albumin were included as possible risk factors for progression of CKD. Univariate analysis was performed to define which variables would enter the multivariate model. Variables with $p < 0.20$ were included in the multivariate analysis and, in the final model, remained those with $p < 0.05$. For all tests, p -value < 0.05 was considered significant.

Results

Between December 2002 and December 2017, 1445 patients were followed at the CKD clinic and 1117 patients were excluded, leaving 328 for analysis. The study flow chart and patient selection are summarized in Figure 1.

The clinical and laboratory characteristics of the patients are described in Tables 1 and 2. The mean UA was 7.6 ± 1.6 mg/dL and the mean initial GFR was 23.8 ± 8.8 mL/min/1.73m². Patients with higher UA levels were more likely to be male ($p = 0.016$), had a lower prevalence of diabetes ($p = 0.002$), and were more likely to receive allopurinol prescription ($p < 0.001$).

Longitudinal analysis of eGFR showed no difference in eGFR slope between quartiles ($p = 0.986$) (Figure 2). During the follow-up period, 107 patients required RRT and 3 patients died: 27 (32.5%) patients in the first quartile, 27 (33.3%) in the second quartile, 31 (37.8%) in the third quartile and 25 (30.5%) in the last quartile. The mean time to onset of outcome was 46.5 months. By the log

rank test the survival curves are similar to each other ($p = 0.771$). There was worsening of the eGFR category for 36.3% of the patients: 27 (32.5%) of the patients in the first quartile, 33 (40.7%) of the patients in the quartile 2, 28 (34.1%) in the third quartile and 31 (37.8%) in the last quartile. The mean time to onset of the outcome was 44.7 months. From the log rank test, the survival curves for eGFR category decrease are similar ($p = 0.507$). The survival curves for evolution to TRS or death and for worsening stage of eGFR are shown in Figure 3.

In the evaluation of individual risk of each variable for progression of CKD, the UA did not present as a risk factor for evolution to RRT or death ($p = 0.411$) or for worsening category of eGFR ($p = 0.951$). In subsequent evaluations, with models using the most significant variables for the outcome to occur, we forced UA entrance to assess its independent risk within the model. In all models tested UA did not present as a significant risk factor for progression to RRT or death or to worsening of eGFR category (Table 3).

Discussion/Conclusion

The results of this study suggest that hyperuricemia is not related to worsening of kidney function in patients with advanced CKD. These results were consistent when we evaluated the UA as continuous variable and according to quartile stratification. The results were also consistent in the different ways of evaluating the progression of kidney disease, such as eGFR decline, evolution to RRT or death and worsening category of eGFR.

Most studies evaluating the association between renal disease and serum UA levels focused in patients with normal renal function or in early stages of CKD. In fact, Kuwabara et al. [6] performed a 5 year cohort and observed that higher levels of UA are related to a greater chance of rapid decline of renal function (OR 3.77 - 95% CI, 3.35-4.26). However, this study evaluated patients with normal or slightly decreased renal function, and those with eGFR $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ were excluded.

In our study, mean baseline eGFR was 23.8 ± 8.8 mL/min/1.73m² and 75.9% of patients were classified as CKD stage IV or V at the beginning of follow up. Srivastava et al. [7] evaluated in a cohort study the relationship between hyperuricemia and progression to renal failure in individuals with stage II to IV CKD and did not find a different progression on CKD for those with GFR <30mL/min/1.73m², although these authors found a 40% higher risk for the outcome in those with eGFR ≥ 45 mL/min/1.73m² (HR 1.40 - IC95% 1.12-1.75).

The reasons for different results between the association of hyperuricemia and progression of CKD when evaluated in subjects with incipient or advanced CKD are unknown. A possible explanation for this paradoxical behavior of UA in patients with advanced CKD is based on the mechanism of UA-induced renal damage. According to experimental studies, renal aggression results from endothelial injury, inflammation and oxidative stress[8]. These effects occur mainly because UA stimulates the activation of the renin angiotensin aldosterone system (RAAS) [9]. In individuals with CKD, there is hyperactivation of RAAS [10] and, possibly, the increase induced by UA is negligible in the pathogenesis of renal damage.

Another hypothesis is that the mechanism of hyperuricemia is different between individuals with preserved and impaired kidney function. Obesity, metabolic syndrome, DM and hypertension are associated with higher levels of UA and studies have already shown that hyperuricemia precedes these conditions [11,12], as well as may precede renal injury in healthy individuals [13]. In these circumstances, hyperuricemia cannot be explained by low urinary excretion due to loss of kidney function, suggesting that other mechanisms to maintain high levels of UA might exist. In many patients with established CKD, however, hyperuricemia is due to the reduction of renal clearance of urate secondary to the decline in eGFR and occurs after the onset of the disease. In this condition, UA may have a different clinical significance and behave only as a marker of loss of renal function. In fact, while hyperuricemia has been consistently related to high cardiovascular risk and general mortality [14], some studies suggest that this association is attenuated in individuals with CKD [15]. The relationship between serum UA levels and the risk of progression of renal disease may behave similarly. In assessing

the association between hyperuricemia and risk of progression of CKD in individuals with renal disease and mean initial eGFR 44.5 mL/min/1.73 m², Rincon-Choles et al. found an increased risk only in the highest quartile of UA, with levels above 8.9 mg/dL [16], while studies in the general population show that the risk of progressive decrease in eGFR occurs at much lower levels of UA [17]. In our study, the fourth quartile was defined by UA >8.78mg/dL, however, we did not find a relationship between levels of UA and progression of CKD in this group. It is possible that the difference in results is due to the disparity between the initial eGFR (44.5±11.8 vs. 23.8± 8.8 mL/min/1.73m²).

The difficulty in differentiating patients with CKD who present hyperuricemia secondary to decline in eGFR of those with hyperuricemia determined by other mechanisms may justify the controversial results of studies evaluating the progression of CKD associated with serum levels of UA. In fact, primary hyperuricemia seems to have a greater impact in kidney function, as demonstrated by Testa et al. [18]. In their study, a genetic polymorphism that determines hyperuricemia was more important than serum UA levels in predicting renal function progression in patients with established CKD.

The results of our study show that the use of UA lowering drugs was more frequent in the group with hyperuricemia (21.9% vs. 9.6%, p <0.005). The majority of patients receiving allopurinol during follow-up maintained a mean UA above 7.0mg/dL. This data suggests that the prescription of allopurinol in these individuals had little effectiveness. Although the possible nephroprotective effect attributed to allopurinol is lacking in scientific evidence [19], its UA lowering effect in individuals with CKD is proven [20], and the low response in this population may have been a result of poor adherence to the prescribed treatment.

In our study, diabetes was more frequent in the lowest quartiles of UA (p <0.05). This finding of lower levels of UA in diabetics is frequent and, in general, is associated with poorer control of the disease and could be justified by increased excretion of UA induced by glycosuria [21,22].

The present study has some limitations. First, the retrospective and medical record-based design may have omitted important information. In particular, the use of UA lowering drugs was based on medical prescription and medical record, so adherence of the patient could not be confirmed. Other data such as presence of CVD, hospitalization, death, and progression to RRT may also have been underreported in medical records. In addition, the selection criteria, when determining minimum follow-up time of 12 months, excluded 713 patients, 133 of whom needed early RRT. We do not know whether or not these patients had hyperuricemia. On the other hand, 91 patients were excluded due to irregular follow-up. Although they were excluded because they did not meet the criteria of the study, patients with less frequent nephrological consultations were generally those with very stable or slow progression of CKD, and the serum UA values in these patients were not also evaluated.

In summary, a retrospective cohort study was conducted to evaluate UA as a risk factor for eGFR decline and other renal outcomes, such as progression to RRT and death and worsening of eGFR stage. Different forms of evaluation were used for UA: as a continuous variable and quartile stratification. Data analysis was consistent across the different models in refuting the hypothesis that UA is associated with progression of renal disease. The results of this study suggest that, for patients with eGFR <45 mL/min/1.73m², UA is not related to worsening renal function.

Statements**Acknowledgement**

We are pleased do acknowledge the support rendered by the Federal University of Pernambuco Clinic's Hospital CKD clinic in hosting our research.

Statement of Ethics

This study was submitted to research ethics committee involving human beings of the Health Sciences Department of the Federal University of Pernambuco and approved under number CAAE 01827318.3.0000.5208. Waiver of written consent was authorized by the ethics committee since it was a retrospective study.

Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

The research was self-funded by the authors.

Author Contributions

Conception and design of study: Nathalia Karina Nobre Alecrim Moreira, Marcelo Pereira da Silva, Luis Henrique Bezerra Cavalcanti Sette, Lucila Maria Valente.

Acquisition of data: Nathalia Karina Nobre Alecrim Moreira

Statistical Analysis: Nathalia Karina Nobre Alecrim Moreira

Interpretation of data: Nathalia Karina Nobre Alecrim Moreira, Marcelo Pereira da Silva, Luis Henrique Bezerra Cavalcanti Sette, Lucila Maria Valente.

Drafting the manuscript: Nathalia Karina Nobre Alecrim Moreira

Revising the manuscript critically for important intellectual content: Nathalia Karina Nobre Alecrim Moreira, Marcelo Pereira da Silva, Luis Henrique Bezerra Cavalcanti Sette, Lucila Maria Valente.

Approval of the version of the manuscript to be submitted: Nathalia Karina Nobre Alecrim Moreira, Marcelo Pereira da Silva, Luis Henrique Bezerra Cavalcanti Sette, Lucila Maria Valente.

References (Numerical)

1. Vargas-santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(3):422–439.
2. Ridi R El, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid : A review. *J. Adv. Res.* 2017;8:487–493.
3. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet.* 2016;388:2039–2052.
4. Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease ? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol.* 2014;15(122):1–12.
5. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: Which is chasing which? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013;28(9):2221–2228.
6. Kuwabara M, Bjornstad P, Hisatome I, Niwa K, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, et al. Elevated Serum Uric Acid Level Predicts Rapid Decline in Kidney Function. *Am. J. Nephrol.* 2017;45(4):330–337.
7. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):362–370.
8. Yang L, Chang B, Guo Y, Wu X, Liu L. The role of oxidative stress-mediated apoptosis in the pathogenesis of uric acid nephropathy. *Ren. Fail.* 2019;41(1):616–622.
9. Yu M-A, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang D-H. 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. *J. Hypertens.* 2010;28:1234–1242.
10. Siragy HM, Carey RM. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2010;31(6):541–550.
11. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, et al. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension. *Hypertension.* 2017;71(1):78–86.
12. Bombelli M, Quarti-Trevano F, Tadic M, Facchetti R, Cuspidi C, Mancia G, et al. Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population. *J. Hypertens.* 2018;36(7):1492–1498.
13. Oh TR, Choi HS, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Sung SA, et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study. *Sci. Rep.* 2019;9(1):1–9.
14. Cho SK, Chang Y, Kim I, Ryu S. U-Shaped Association Between Serum Uric Acid Level and Risk of Mortality: A Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(7):1122–1132.
15. Li Q, Zhang Y, Ding Di, Yang Y, Chen Q, Liu C, et al. Association between Serum Uric Acid and Mortality among Chinese Patients with Coronary Artery Disease. *Cardiol.* 2016;134(3):347–356.

16. Rincon-Choles H, Jolly SE, Arrigain S, König V, Schold JD, Nakhoul G, et al. Original Report : Laboratory Investigation Impact of Uric Acid Levels on Kidney Disease Progression. *Am J Nephrol.* 2017;46:315–322.
17. Zhou J, Shi S, Zhang H, Li X, Wang S, Chen Y, et al. Plasma uric acid level indicates tubular interstitial lesions at early stage of IgA nephropathy. *BMC Nephrol.* 2014;15(1):2–7.
18. Testa A, Mallamaci F, Spoto B, Pisano A, Cristina Sanguedolce M, Tripepi G, et al. Association of a polymorphism in a gene encoding a urate transporter with ckd progression. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(6):1059–1065.
19. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;(10):1–62.
20. Jung H, Id J, Oh J, Ho D, Id S. Urate-lowering agents for asymptomatic hyperuricemia in stage 3 – 4 chronic kidney disease : Controversial role of kidney function. *PLoS One.* 2019;14(6):1–13.
21. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. *Eur. J. Clin. Invest.* 2001;31(4):318–21.
22. Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZI. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Physiol.* 2014;308(2):F77–F83.

Figure Legends

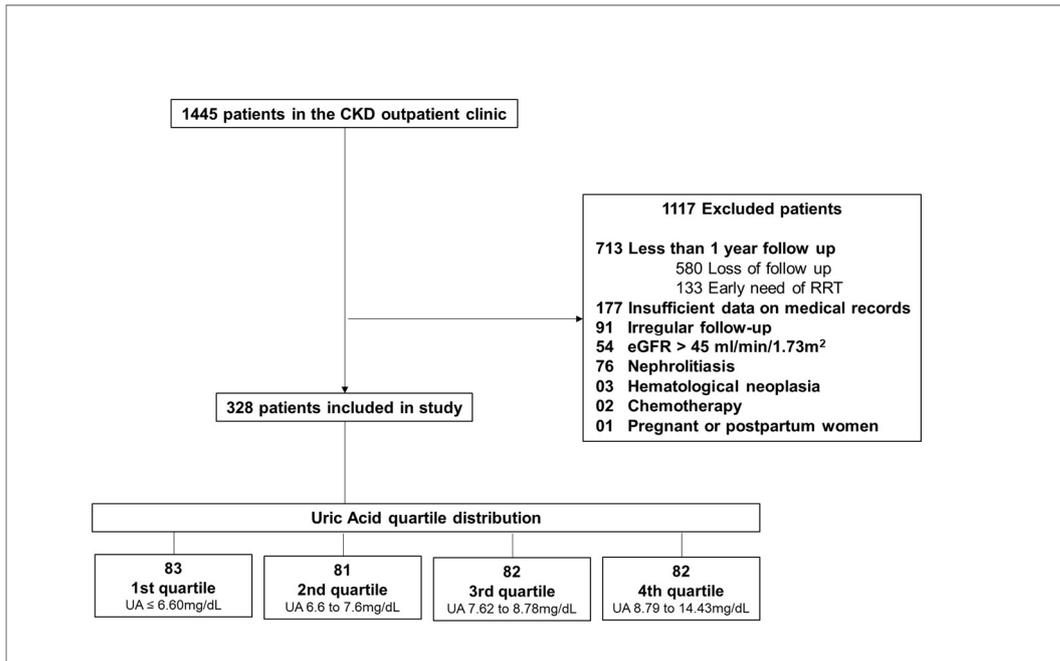


Fig. 1. Flow chart and patient selection

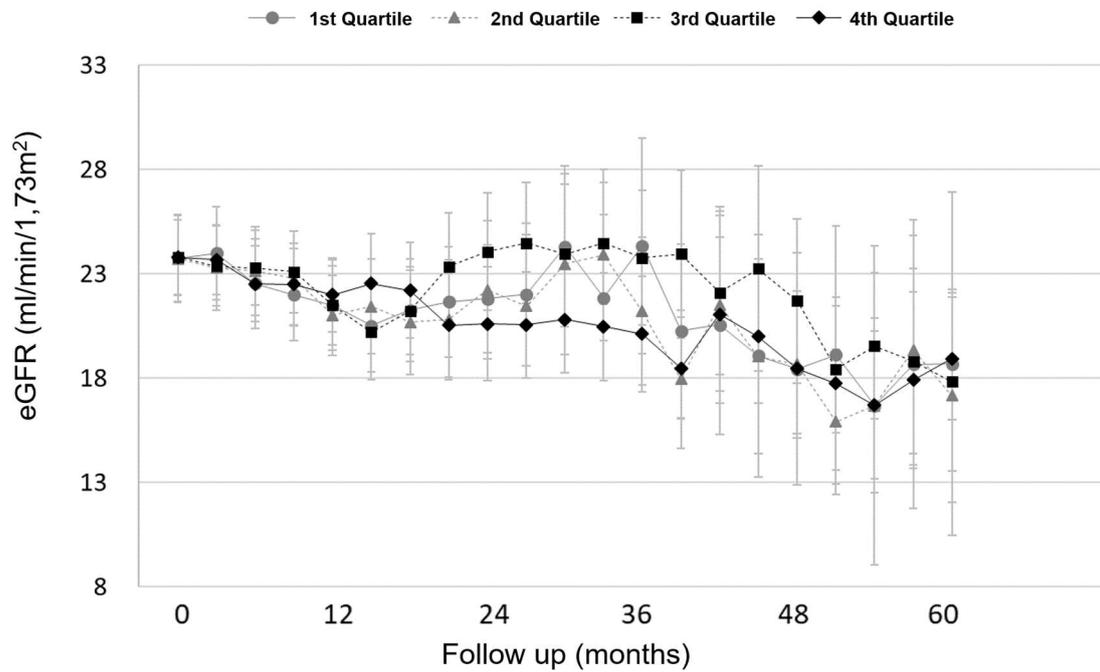


Fig. 2. eGFR slope according to uric acid quartile distribution.

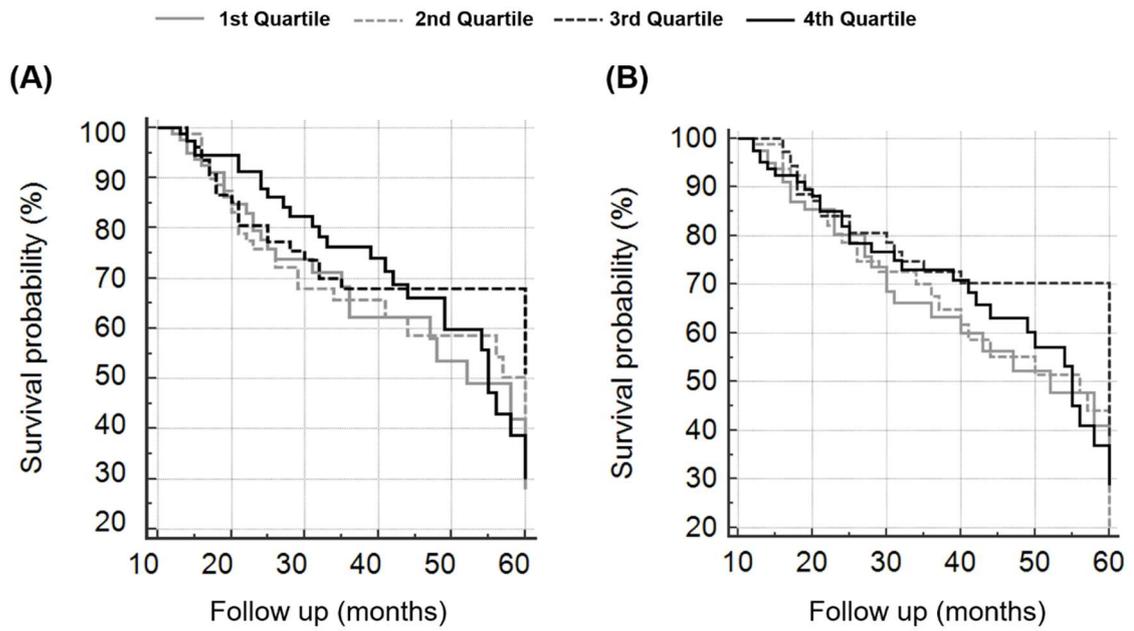


Fig 3. Kaplan-Meier curves with log-rank test for RRT or death (A) and worsening eGFR category (B) by uric acid quartiles

Tables

Table 1 Clinical characteristics of patients stratified by serum uric acid quartiles.

Variables	UA quartilhes					p-value
	Geral (n=328)	1st Quartile (n=83)	2nd Quartile (n=81)	3rd Quartile (n=82)	4th Quartile (n=82)	
Age	60,9 ± 15,	60,7 ± 13,9	60,4 ± 14,5	60,5 ± 17,6	61,8 ± 14,4	0,841*
Male Sex	168 (51,2%)	31 (37,3%)	41 (50,6%)	46 (56,1%)	50 (61%)	0,016**
Race						
Black	34 (10,4%)	9 (10,8%)	7 (8,6%)	11 (13,4%)	7 (8,5%)	
White	95 (29,0%)	20 (24,1%)	26 (32,1%)	30 (36,6%)	19 (23,2%)	0,218*
Brown	155 (47,3%)	38 (45,8%)	36 (44,4%)	33 (40,2%)	48 (58,5%)	
Indefined	44 (13,4%)	16 (19,3%)	12 (14,8%)	8 (9,8%)	8 (9,8%)	
Etiology of CKD						
Hypertension	20 (6,1%)	4 (4,8%)	3 (3,7%)	7 (8,5%)	6 (7,3%)	
Diabetes	52 (15,9%)	15 (18,1%)	14 (17,3%)	10 (12,2%)	13 (15,9%)	
Glomerulopathies	45 (13,7%)	7 (8,4%)	10 (12,3%)	14 (17,1%)	14 (17,1%)	0,108*
Obstructive Uropathy	17 (5,2%)	4 (4,8%)	4 (4,9%)	6 (7,3%)	3 (3,7%)	
Other	43 (13,1%)	19 (22,9%)	11 (13,6%)	2 (2,4%)	11 (13,4%)	
Indefined	151 (46,0%)	34 (41%)	39 (48,1%)	43 (52,4%)	35 (42,7%)	
Follow up (months)	32,1 ± 16,0	29,9 ± 15,2	30,5 ± 15	33,8 ± 16,7	34,3 ± 17	0,324**
BMI (kg/m ²)	25,7 ± 4,0	25,1 ± 3,7	26,5 ± 4,4	25,5 ± 4,3	25,6 ± 3,3	0,278**
Obesity						
Normal	158 (48,2%)	45 (54,2%)	33 (40,7%)	38 (46,3%)	42 (51,2%)	
Overweight	127 (38,7%)	29 (34,9%)	34 (42%)	33 (40,2%)	31 (37,8%)	0,668*
Obesity	43 (13,1%)	9 (10,8%)	14 (17,3%)	11 (13,4%)	9 (11%)	
Cardiovascular disease	90 (27,4%)	18 (21,7%)	20 (24,7%)	23 (28%)	29 (35,4%)	0,232*
HTN	315 (96,0%)	80 (96,4%)	78 (96,3%)	79 (96,3%)	78 (95,1%)	0,971*
Poorly controled HTN [§]	226 (71,7%)	61 (76,25%)	56 (71,79%)	62 (78,5%)	47 (60,3%)	0,249*
DM	132 (40,2%)	44 (53%)	38 (46,9%)	29 (35,4%)	21 (25,6%)	0,002*
Poorly controled DM ^{§§}	68 (51,5%)	23 (52,2%)	15 (39,5%)	18 (62,06%)	12 (57,14%)	0,841*
Proteinuria	250 (76,2%)	68 (81,9%)	61 (75,3%)	64 (78%)	57 (69,5%)	0,294*
Allopurinol	57 (17,4%)	5 (6%)	11 (13,6%)	16 (19,5%)	25 (30,5%)	<0,001*
Hospitalization	31 (9,5%)	9 (10,8%)	7 (8,6%)	5 (6,1%)	10 (12,2%)	0,562*

*Qui-square test; **Mann-Whitney test. P-values less than 0.05 were considered statistically significant.

[§] Proportion only in hypertensive patients (n=315); ^{§§} Proportion only in diabetics patients (n=132).

Table 2. Laboratorial characteristics of patients stratified by serum uric acid quartiles.

Variables	UA Quartiles					p-value*
	General (n=328)	1st Quartile (n=83)	2nd Quartile (n=81)	3rd Quartile (n=82)	4th Quartile (n=82)	
Uric Acid (mg/dL)	7,6 ± 1,6	5,8 ± 0,7	7,1 ± 0,3	8,2 ± 0,4	9,8 ± 0,9	< 0,001
Baseline eGFR (ml/min/1,73m ²)	23,8 ± 8,8	23,7 ± 9,5	23,7 ± 9,6	23,8 ± 8,1	23,8 ± 8,3	0,962
Hemoglobin (g/dL)	11,8 ± 1,5	11,8 ± 1,4	12 ± 1,6	12,2 ± 1,6	12 ± 1,4	0,279
Phosphorus (mg/dL)	3,8 ± 0,7	4,0 ± 0,6	4 ± 0,8	4 ± 0,8	4 ± 0,7	0,682
Calcium (mg/dL)	9,3 ± 0,7	9,2 ± 0,8	9,2 ± 0,7	9,3 ± 0,6	9,4 ± 0,5	0,575
Albumin (g/dL)	4,1 ± 0,6	4,0 ± 0,5	4,1 ± 0,7	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,6	0,796

* Mann-Whitney test. P-values less than 0.05 were considered statistically significant.

Table 3. Cox Proportional-Hazards models examining risk of RRT or death and worsening stage of eGFR for each 1mg/dL increase in uric acid.

	RRT or Death Incidence 33,6%			Worsening Category of eGFR Incidence 36,3%			
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value	
Model 1 [§]	0,947	0,833 – 1,077	0,411	Model 1 [§]	1,004	0,887 – 1,136	0,951
Model 2 ^{§§}	1,016	0,885 – 1,166	0,822	Model 2 ^{§§§§}	1,121	0,974 – 1,291	0,111
Model 3 ^{§§§}	1,005	0,879 – 1,150	0,940	Model 3 ^{§§§§§}	1,064	0,936 – 1,208	0,342

[§]Univariate analysis. ^{§§} Variables: age, HTN, HTN control, BMI, proteinúria, CVD, CKD etiology, baseline eGFR, hemoglobina, calcium, phosphorus, albumin. ^{§§§} Variables: BMI, CVD, baseline eGFR, hemoglobin, phosphorus, albumin. ^{§§§§} Variables: age, HTN, HTN control, proteinuria, allopurinol prescription, CKD etiology, baseline eGFR, hemoglobina, calcium, phosphorus, albumin. ^{§§§§§} Variables: age, baseline eGFR, hemoglobin, phosphorus, albumin. p-values less than 0.05 were considered statistically significant.

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Risco de queda da taxa de filtração glomerular associado à hiperuricemia em pacientes com doença renal crônica

Pesquisador: Nathália Karina Nobre Alecrim Moreira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 01827318.3.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.061.081

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de pesquisa para elaboração da dissertação a ser apresentada ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre, tendo como Orientador: Prof. Dra. Lucila Maria Valente e como Co-Orientador: Prof. Dr. Luis Henrique Bezerra Cavalcanti Sette.

A hiperuricemia é uma consequência comum da Doença Renal Crônica (DRC) e pode também contribuir para a progressão da doença renal. Em diversos estudos experimentais, clínicos e epidemiológicos o nível sérico elevado de ácido úrico (AU) foi identificado como fator de risco para o desenvolvimento de DRC e essa associação parece não depender das nefropatias causadas por depósitos de cristais de urato monossódico. Entretanto, a participação da hiperuricemia na progressão da doença permanece desconhecida. Os estudos atuais apresentam resultados discordantes, e são caracterizados por várias diferenças metodológicas.

Objetivo da Pesquisa:

Geral

Avaliar o risco de queda da TFGe associado a elevações de AU sérico em indivíduos portadores de DRC com TFG < 45ml/min/1,73m² acompanhados em um ambulatório especializado de nefrologia.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.061.081

Específicos

Descrever as características demográficas, clínicas e laboratoriais em pacientes portadores de DRC com e sem hiperuricemia.

Avaliar os níveis de AU sérico em pacientes portadores de DRC durante acompanhamento em ambulatório especializado de nefrologia

Comparar o risco de queda da TFG em pacientes portadores de DRC com TFGe <ml/min/ 1.73m² em indivíduos com e sem hiperuricemia

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Este estudo, devido seu caráter retrospectivo e de análise de prontuários, apresenta risco como quebra de sigilo de informações contidas no prontuário, além de danos ou extravio do prontuário durante a sua manipulação. O pesquisador principal e demais colaboradores se comprometem a manusear o prontuário e dados coletados com todo zelo para redução deste risco.

O benefício individual imediato ao sujeito de pesquisa não pode ser estabelecido, visto que trata-se de estudo retrospectivo e unicamente de análise de prontuários, sem contato com o paciente. Entretanto, os benefícios a longo prazo desta pesquisa pode ser traduzido na identificação ou não da necessidade de tratamento da hiperuricemia nos pacientes portadores de doença renal crônica, contribuindo para a redução da progressão de queda taxa de filtração glomerular para estes indivíduos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo em questão torna-se relevante uma vez que visa oferecer à comunidade científica uma melhor compreensão do tema e favorecer o prognóstico dos doentes renais crônicos. A relação entre hiperuricemia e a progressão da DRC tem sido foco de diversos estudos clínicos e epidemiológicos na última década. A DRC está associada a aumento de mortalidade geral e por causas cardiovasculares, especialmente nos estágios finais da doença renal. Conhecer os fatores de risco relacionados à progressão da DRC é fundamental para que medidas possam ser tomadas para frear a velocidade de queda da TFG.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

termos obrigatórios dentro da conformidade

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.061.081

Recomendações:

sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio da Notificação com o Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética, relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

O CEP/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1218356.pdf	26/10/2018 09:54:13		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	5PROJETONATHALIAALECRIMCEPFI_NAL.docx	26/10/2018 09:54:01	Nathália Karina Nobre Alecrim	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 3.061.081

Investigador	5PROJETONATHALIAALECRIMCEPFI NAL.docx	26/10/2018 09:54:01	Moreira	Aceito
Outros	3LATTESLUCILAVALENTE.pdf	25/10/2018 15:38:40	Nathália Karina Nobre Alecrim Moreira	Aceito
Outros	3LATTESLUISETTE.pdf	25/10/2018 15:36:39	Nathália Karina Nobre Alecrim Moreira	Aceito
Outros	7DECLARACAOVINCULOSIGA.pdf	25/10/2018 15:35:06	Nathália Karina Nobre Alecrim Moreira	Aceito
Outros	6TERMOCOMPROMISSOCONFIDENCIALIDADE.pdf	25/10/2018 15:33:08	Nathália Karina Nobre Alecrim Moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	4DISPENSATCLE.pdf	25/10/2018 15:32:40	Nathália Karina Nobre Alecrim Moreira	Aceito
Outros	3LATTESNATHALIAALECRIM.pdf	25/10/2018 14:57:22	Nathália Karina Nobre Alecrim Moreira	Aceito
Outros	2CARTAANUENCIAASSINADA.pdf	25/10/2018 14:55:57	Nathália Karina Nobre Alecrim Moreira	Aceito
Folha de Rosto	1FOLHADEROSTOASSINADANAP.pdf	25/10/2018 14:55:06	Nathália Karina Nobre Alecrim Moreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 06 de Dezembro de 2018

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br

ANEXO C – ORIENTAÇÕES AOS AUTORES NEPHRON

Disponível em: <https://www.karger.com/Journal/Guidelines/223854>

Manuscript Arrangement

Title Page

The first page should contain a short and concise title plus a running head of no more than 80 characters. Abbreviations should be avoided.

Below the title, list all the authors' names as outlined in the article sample, which can be downloaded under Article Types. Each listed author must have an affiliation, which comprises the department, university, or organization and its location, city, state/province (if applicable), and country.

Place the full postal address of the corresponding author at the bottom of the first page, including at least one telephone number and e-mail address.

Keywords relevant to the article should be listed below the corresponding author information.

Abstract

A short Abstract should summarize the main points and reflect the content of the article. It should be written in a clear and concise way and be structured using the following subheadings: Introduction, Objective, Methods, Results and Conclusions. Abbreviations used in the main text may be introduced and used. Use neither bibliographic references nor references to figures or tables in the Abstract.

Refer to the Author Guidelines for more information about the maximum accepted length (word count) of an Abstract in your chosen journal.

Main Body of the Text

Introduction

The Introduction should provide a summary of the background to the relevant field of research and the specific problems addressed and should state the hypotheses being explored as well as the main goal(s) of the study. Conclusions or findings should not appear in the Introduction.

Materials and Methods

The Materials and Methods section should clearly list all inclusion and exclusion criteria, methods of research, and variables evaluated and should state how outcomes were assessed. All terms should be adequately defined and statistical information should be sufficiently detailed so that a study can be repeated. Adequate description of statistical analysis should be provided, including the types of statistical tests and whether they were one- or two-tailed. Standard deviations, instead of standard errors of the mean, are preferred. All significant results must include the test value, degree(s) of freedom, and probability level.

Results

The Results section should describe the most important findings of the study, analysis, or experiment. The most important results should be indicated, and relevant trends and patterns should be described.

Discussion/Conclusion

The Discussion/Conclusion should provide an evaluation of the results. There should be a clear discussion of the implications, significance, and novelty of the results presented and whether the data support or contradict previous studies.

Statements

All papers must contain the following statements after the main body of the text and before the reference list:

Acknowledgement

In the Acknowledgement section, authors must include individuals and organizations that have made substantive contributions to the research or the manuscript. An exception is where funding was provided, which should be included in Funding Sources. Please refer to the Guidelines issued by the ICMJE to determine non-author contributors that should be included in the Acknowledgement section.

Statement of Ethics

Published research must comply with the guidelines for human studies and should include evidence that the research was conducted ethically in accordance with the **World Medical Association Declaration of Helsinki**. In the manuscript, authors should state that subjects (or their parents or guardians) have given their written informed consent and that the study protocol was approved by the institute's committee on human research. If ethical approval was not required or obtained, please state why.

Disclosure Statement

Authors are required to disclose any possible conflicts of interest. All forms of support and financial involvement (e.g. employment, consultancies, honoraria, stock ownership and options, expert testimony, grants or patents received or pending, royalties) which took place in the previous three years should be listed, regardless of their potential relevance to the paper. Also the nonfinancial relationships (personal, political, or professional) that may potentially influence the writing of the manuscript should be declared. If there is no conflict of interest, please state: "The authors have no conflicts of interest to declare."

Funding Sources

Authors must give full details about the funding of any research relevant to their study, including sponsor names and explanations of the roles of these sources in the preparation of data or the manuscript.

Author Contributions

In the Author Contributions section, a short statement detailing the contributions of each person named as an author should be included. Contributors to the paper who do not fulfil the ICMJE Criteria for Authorship should be credited in the Acknowledgement section.

References (Numerical)

References should be listed using the Vancouver style. The reference list should include only those publications which are cited in the text, arranged numerically in the order in which they are cited. Material submitted for publication but not yet accepted should be referred to as “unpublished data” and should not be included in the reference list. The authors’ surnames should be followed by their initials with no punctuation other than a comma to separate individual authors. A maximum of 6 authors should be listed (followed by “et al.” if there are more than 6 authors). More information on good referencing practice, as well as further examples, can be found in The National Library of Medicine Style Guide for Authors.

Examples

Papers published in journals:

Sawant KV, Xu R, Cox R, Hawkins H, Sbrana E, Kolli D, et al. Chemokine CXCL1-mediated neutrophil trafficking in the lung: role of CXCR2 activation. *J Innate Immun.* 2015 Jul;6(7):647–58.

(Journal names should be abbreviated according to the Index Medicus.)

Papers published only with DOI number:

Chen C, Hu Z. ApoE polymorphisms and the risk of different subtypes of stroke in the Chinese population: a comprehensive meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* DOI: 10.1159/000442678.

Monographs:

Matthews DE, Farewell VT. *Using and understanding medical statistics.* 5th ed, revised. Basel: Karger; 2015.

Edited Books:

Cohen SR, Gardner TW. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. In: Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV, editors. *Retinal pharmacotherapeutics.* Dev Ophthalmol. Basel: Karger; 2016. Vol. 55; p. 137–46.

Websites:

Karger Publishers [Internet]. Basel: Transforming Vesalius: The 16th-Century Scientific Revolution Brought to Life for the 21st Century [cited 2013 Feb 4]. Available from: <http://www.vesaliusfabrica.com/en/new-fabrica.html>.