

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA FAMÍLIA

DANILO LEMES NAVES GONÇALVES

**ÁCIDO ÚRICO SÉRICO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA EXPERIÊNCIA NA
ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE E UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

UBERLÂNDIA

2020

DANILO LEMES NAVES GONÇALVES

**ÁCIDO ÚRICO SÉRICO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA EXPERIÊNCIA NA
ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE E UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional - do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família (PPSAF) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de *Mestre* em Saúde da Família.

Linha de Pesquisa: Atenção à saúde, acesso e qualidade na atenção básica em saúde

Orientadora: Prof.^a Dra. Luciana Saraiva da Silva

UBERLÂNDIA

2020

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

G635
2020

Gonçalves, Danilo Lemes Naves, 1990-
Ácido úrico na doença renal crônica [recurso
eletrônico] : uma experiência na atenção primária à
saúde e uma revisão sistemática e metanálise / Danilo
Lemes Naves Gonçalves. - 2020.

Orientadora: Luciana Saraiva da Silva.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pós-graduação em Saúde da Família.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2020.766>
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas. I. Silva, Luciana Saraiva da,
1988-, (Orient.). II. Universidade Federal de
Uberlândia. Pós-graduação em Saúde da Família. III.
Título.

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091

DANILO LEMES NAVES GONÇALVES

ÁCIDO ÚRICO SÉRICO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA EXPERIÊNCIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE E UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional - do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família (PPSAF) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de *Mestre* em Saúde da Família.

Linha de Pesquisa: Atenção à saúde, acesso e qualidade na atenção básica em saúde

Uberlândia, 17 de dezembro de 2020

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Luciana Saraiva da Silva, FAMED – UFU/MG

Prof. Dr. Erick Prado de Oliveira, FAMED – UFU/MG

Prof. Dr. Tiago Ricardo Moreira, DEM – UFV/MG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família - Mestrado
Profissional
 Av. Pará, 1720, Bloco 2U, Sala 08 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: - www.famed.ufu.br - ppsaf@famed.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Saúde da Família				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Profissional nº 001/2020 do PPSAF				
Data:	17 de dezembro de 2020	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	16:50
Matrícula do Discente:	11912PSF001				
Nome do Discente:	Danilo Lemes Naves Gonçalves				
Título do Trabalho:	Ácido úrico sérico na doença renal crônica: uma experiência na atenção primária à saúde e uma revisão sistemática e metanálise				
Área de concentração:	Saúde da Família				
Linha de pesquisa:	Atenção à saúde, acesso e qualidade na atenção básica em saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Ácido úrico sérico na doença renal crônica: uma experiência na atenção primária à saúde e uma revisão sistemática e metanálise				

Reuniu-se, via webconferência, na sala virtual do PPSAF, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Uberlândia, na plataforma Conferenciaweb/MConf/RNP, em conformidade com a Portaria nº 36, de 19 de março de 2020, da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Saúde da Família, assim composta: Professores Doutores: Erick Prado de Oliveira - FAMED/UFU; Tiago Ricardo Moreira - DEM/UFV; e Luciana Saraiva da Silva - FAMED/UFU, orientadora do candidato.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Luciana Saraiva da Silva, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Saraiva da Silva, Presidente**, em 17/12/2020, às 17:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Erick Prado de Oliveira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 17/12/2020, às 17:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **TIAGO RICARDO MOREIRA, Usuário Externo**, em 17/12/2020, às 17:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2458948** e o código CRC **D9CF856F**.

*Aos meus pais, Odair e Sueli, pois qual seria a
magnificência dos frutos se não fosse o rijo e
provedor suporte das raízes;
À minha orientadora Prof.^a Dra. Luciana cujo
exemplo me inspira a ir além.*

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, força motriz do Universo, que me leva a evolução e ao aperfeiçoamento;

Aos meus pais, **Odair e Sueli**, exemplos de dignidade, trabalho e amor cuja base forte me ancora e me impulsiona a alçar voos maiores;

À minha irmã, **Fernanda** e aos meus sobrinhos, **Josué e Samuel**, pelo amor fraternal, pela companhia e apoio durante a caminhada;

À minha avó **Jorcemira** por todo afeto, zelo e votos de sucesso;

À minha orientadora, professora **Luciana** por acreditar no meu potencial, incentivar o meu progresso, amparar nas dificuldades, aparar nos excessos, pela paciência, dedicação, sintonia, conselhos e por todas as competências humanas e técnicas que com você desenvolvi;

Aos colegas do mestrado, **Jonatha, Larissa, Luana, Maria Denise, Marina, Meire e Tiago** pela cumplicidade nesse itinerário, vivências compartilhadas e nosso construtivismo;

Aos **professores** pelas práticas dialógicas e conhecimentos produzidos na experiência do encontro, na disponibilidade do tempo e na criação dos espaços de troca de saberes;

Aos **profissionais da Estratégia Saúde da Família (ESF) Miranda 1 e 2** e, em especial, aos Agentes Comunitários de Saúde: **Adriana, Aritanna, Carol, Irene, Jane, Michele e Ulisses**, que me acolheram e trataram com respeito, gentileza, competência e profissionalismo e não mediram esforços para me ajudar ao longo da jornada que trilhamos na Atenção Primária à Saúde e neste mestrado. A vocês o meu reconhecimento e minha gratidão;

Aos **pacientes**, pelo carinho e confiança depositados em mim e no meu trabalho, pelas lições aprendidas que me tornam uma pessoa e um profissional melhor a cada dia;

Aos **alunos** e às **alunas**, que me ensinaram na convivência diária, a arte de me tornar professor, me motivando a me aprimorar constantemente mirando na excelência;

À **Universidade Federal de Uberlândia**, que me deu a luz do saber, me fez crescer como ser humano e profissional e com a qual reencontro nesse momento da minha trajetória;

Ao **Programa de Pós-Graduação em Saúde da Família**, pela oportunidade da qualificação profissional integrando ensino-serviço, estímulo a docência e melhor assistência;

A **todos** que, de alguma forma, contribuíram para este trabalho, obrigado!

*"[...] o real não está na saída nem na chegada:
ele dispõe para a gente é no meio da travessia."*

(ROSA, 2011, p. 80)

RESUMO

A atual transição demográfica e epidemiológica aumentou a carga de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como a hipertensão arterial (HA) e o diabetes melito (DM), que são as principais causas de doença renal crônica (DRC). Os níveis elevados de ácido úrico (AU) sérico também têm sido relacionados ao desenvolvimento e progressão da DRC. Apesar da DRC ser uma condição sensível à Atenção Primária à Saúde (APS), o controle, a detecção precoce e o encaminhamento em tempo oportuno a outros pontos da Rede de Atenção à Saúde ainda são um desafio para os profissionais da APS. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo estimar a prevalência da DRC e a sua associação com o AU em hipertensos e/ou diabéticos cadastrados na APS. Ademais, uma revisão sistemática e metanálise de estudos longitudinais foi conduzida a fim de elucidar a relação do AU com a DRC na literatura científica. No estudo transversal foram avaliadas variáveis demográficas, clínicas, comportamentais e bioquímicas dos usuários cadastrados em uma Estratégia Saúde da Família em Araguari (MG) entre 2019 e 2020. O diagnóstico de DRC baseou-se na dosagem de creatinina sérica e no cálculo da taxa de filtração glomerular pela fórmula CKD-EPI e foi confirmado em 90 dias. A prevalência de DRC na amostra foi de 17% (IC95% = 12,1–23,3). O aumento de 1 mg/dL no AU elevou em 1,6 vezes a chance da população hipertensa e/ou diabética apresentar DRC, após ajuste para idade, sexo, HA, DM, doenças cardiovasculares, dislipidemia, tabagismo, etilismo e medicamentos. A revisão sistemática evidenciou que níveis elevados de AU são um fator de risco para a incidência da DRC (1,23 [IC95% = 1,14-1,31]), mas não se associa com a progressão da doença (HR = 1,02 [IC 95% = 0,97-1,08]). Sendo assim, concluímos que os níveis elevados de AU podem contribuir com a incidência de DRC.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica. Prevalência. Atenção Primária à Saúde. Fatores de Risco. Hipertensão. Diabetes. Hiperuricemia. Ácido úrico.

ABSTRACT

The current demographic and epidemiological transition has increased the burden of chronic non-communicable diseases (CNCD) such as hypertension (HA) and diabetes (DM), that are the main causes of chronic kidney disease (CKD). The increased serum uric acid levels (SUA) also has been related to the development and progression of CKD. Although the CKD is a sensitive condition to Primary Health Care (PHC), the control, the early detection and the timely referral to other points in the Healthcare Network are still a challenge to the PHC professionals. In this context, this study aimed to estimate the prevalence of CKD and its association with SUA in hypertensive and/or diabetic patients registered in PHC. In addition, a systematic review and meta-analysis was conducted in order to elucidate the relationship between SUA and CKD in the scientific literature. The cross-sectional study evaluated demographic, clinical, behavioral and biochemical variables in the medical record of registered users of a Family Health Strategy in Araguari (MG) between 2019 and 2020. The diagnosis of CKD was based on the measurement of serum creatinine and calculation of the glomerular filtration rate using the CKD-EPI formula and was confirmed in 90 days. The prevalence of CKD in the sample was 17% (95% CI = 12.1–23.3). The increase of 1 mg/dL in the SUA increased the chance of the hypertensive and/or diabetic population to present CKD by 1.6 times, after adjustment for age, sex, HA, DM, cardiovascular diseases, dyslipidemia, smoking, alcoholism and medications. The systematic review showed that high levels of SUA are a risk factor for the incidence of CKD (1.23 [95% CI = 1.14-1.31]). However, it is not associated with the progression of the disease (HR = 1.02 [95% CI = 0.97-1.08]). Thus, we conclude that the high levels of SUA can provide with the incidence of CKD.

Keywords: Chronic Kidney Disease. Prevalence. Primary Health Care. Risk factors. Hypertension. Diabetes. Hyperuricemia. Uric acid.

RESUMEN

La actual transición demográfica y epidemiológica aumentó la carga de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como la hipertensión arterial (HA) y la diabetes mellitus (DM), que son las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC). Los niveles aumentados de ácido úrico (AU) sérico también han sido relacionados al desarrollo y progresión de la ERC. Aunque la ERC sea una condición sensible a la Atención Primaria de Salud (APS), el control, la detección precoz y la derivación oportuna a otros puntos de la Red de Atención de Salud siguen siendo un desafío para los profesionales de la APS. En este contexto, este estudio tuvo como objetivo estimar la prevalencia de ERC y su asociación con el AU en hipertensos y/o diabéticos registrados en la APS. Además, una revisión sistemática y un metaanálisis de estudios longitudinales fueron llevados a cabo con el objetivo de dilucidar la relación entre AU y ERC en la literatura científica. En el estudio transversal se evaluaron variables demográficas, clínicas, conductuales y bioquímicas en el historial médico de los usuarios registrados en una Estrategia Salud de la Familia en Araguari (MG) entre 2019 y 2020. El diagnóstico de la ERC se basó en la medición de creatinina sérica y en el cálculo de la tasa de filtración glomerular por la fórmula CKD-EPI y se confirmó en 90 días. La prevalencia de ERC en la muestra fue de 17% (IC95% = 12,1–23,3). El aumento de 1 mg/dL en el AU elevó en 1,6 veces la posibilidad de la población hipertensa y/o diabética presentar ERC, después del ajustamiento por edad, sexo, HA, DM, enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, tabaquismo, alcoholismo y medicinas. La revisión sistemática evidenció que niveles elevados de AU son un factor de riesgo para la incidencia de ERC (1,23 [IC95% = 1,14-1,31]), pero no se asocia con la progresión de la enfermedad (HR = 1,02 [IC 95% = 0,97-1,08]). Así, concluimos que los niveles elevados de AU pueden contribuir con la incidencia de ERC.

Palabras clave: Enfermedad Renal Crónica. Prevalencia. Atención Primaria de Salud. Factores de Riesgo. Hipertensión. Diabetes. Hiperuricemia. Ácido úrico.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO 2 - THE PARADOX OF URIC ACID IN THE INCIDENCE AND PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Figure 1.	Flowchart of the process of study selection.....	47
Figure 2.	Forest-plot of the meta-analysis of cohort studies that investigated the association of UA serum levels in patients with CKD in stages III-IV and their progression to terminal CKD or early initiation of renal replacement therapy.....	49
Figure 3.	Forest-plot of the meta-analysis of cohort studies that investigated the association of UA serum levels and CKD incidence	50
Figure 4.	A. Funnel plot of the studies that assessed the association between UA and CKD incidence. B. Funnel plot of the studies that assessed the association between UA and CKD progression.....	56

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1 - PREVALÊNCIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E ASSOCIAÇÃO COM O ÁCIDO ÚRICO EM HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS DE UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

Tabela 1. Variáveis demográficas, clínicas, comportamentais e bioquímicas dos participantes.....	31
Tabela 2. Análise uni e multivariada da associação entre o AU sérico e a DRC	33

ARTIGO 2 - THE PARADOX OF URIC ACID IN THE INCIDENCE AND PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Table 1. Observational studies of the association between SUA level and CKD progression.....	51
Table 2. Observational studies of the association between elevated SUA level and CKD incidence.....	52
Table 3. Summary of the evidence quality analysis, according to the GRADE method	57

ABREVIATURAS E SIGLAS

APS	Atenção Primária a Saúde
AU	Ácido úrico sérico
Bireme	Biblioteca Regional de Medicina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology</i>
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DM	Diabetes Mellito
DRC	Doença Renal Crônica
ESF	Estratégia Saúde da Família
ERG	Escore de de Risco Cardiovascular Global
EUA	Estados Unidos da América
e-SUS AB	e-SUS Atenção Básica
HA	Hipertensão Arterial
HR	<i>Hazard ratio</i>
HbA1C	Hemoglobina glicada ou glicosilada
HDL-c	<i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LDL-c	<i>Low Density Lipoprotein Cholesterol</i>
MG	Minas Gerais
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
RAC	Relação Albumina/Creatinina Urinária
RAS	Rede de Atenção à Saúde
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
UBSF	Unidade Básica de Saúde da Família
UFU	Universidade Federal de Uberlândia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	(Re) conhecendo a Doença Renal Crônica	17
1.2	Doença Renal Crônica: um problema de saúde pública mundial.....	18
1.3	O papel da Atenção Primária a Saúde na Doença Renal Crônica	18
1.4	A relação do ácido úrico com a Doença Renal Crônica	19
1.5	Justificativa	20
2	OBJETIVOS	22
2.1	Objetivos principais.....	22
2.2	Objetivos específicos.....	22
3	MATERIAIS E MÉTODOS	23
3.1	Caracterização do local de estudo	23
3.2	Delineamento do estudo.....	23
3.3	População do estudo	23
3.4	CrITÉRIOS de seleção da amostra	24
3.5	Instrumentos de Coleta de Dados.....	24
3.6	Metodologia de Análise de Dados.....	25
3.7	Aspectos Éticos.....	26
4	ARTIGO 1 - PREVALÊNCIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E ASSOCIAÇÃO COM O ÁCIDO ÚRICO EM HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS DE UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DA FAMÍLIA.....	27
4.1	Resumo.....	27
4.2	Introdução	28
4.3	Materiais e Métodos.....	29
4.3.1	<i>Delineamento e população de estudo</i>	29
4.3.2	<i>Variáveis e coleta de dados</i>	29
4.3.3	<i>Análise estatística.....</i>	30
4.3.4	<i>Aspectos éticos.....</i>	30
4.4	Resultados.....	31
4.5	Discussão.....	33
4.6	Conclusão.....	36
4.7	Conflito de interesses	36
	Referências	36

5	ARTIGO 2 - THE PARADOX OF URIC ACID IN THE INCIDENCE AND PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.....	42
5.1	Abstract.....	42
5.2	Introduction.....	43
5.3	Materials and Methods.....	44
5.3.1	<i>Protocol and register.....</i>	44
5.3.2	<i>Search strategy.....</i>	44
5.3.3	<i>Selection of studies.....</i>	45
5.3.4	<i>Data extraction.....</i>	45
5.3.5	<i>Evidence quality analysis.....</i>	46
5.3.6	<i>Statistical analyses</i>	46
5.4	Results	47
5.4.1	<i>Selection of studies.....</i>	47
5.4.2	<i>Characteristics of the studies.....</i>	48
5.4.3	<i>Syntesis of the results</i>	48
5.4.3.1	UA serum levels and CKD progression	48
5.4.3.2	UA serum levels and CKD incidence.....	49
5.4.4	<i>Evidence quality analysis.....</i>	56
5.5	Discussion	57
5.6	Conflict of interest	59
5.7	Authors' contributions	60
5.8	Funding	60
	References.....	60
6	CONCLUSÃO	65
	REFERÊNCIAS.....	66
	ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 (Re) conhecendo a Doença Renal Crônica

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma lesão estrutural e/ou funcional dos rins, persistente por mais de 3 meses, com prejuízo à saúde do portador. Pode se apresentar por meio da taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 ml/min/1,73m² ou pela presença de marcador de lesão renal (por exemplo, a albuminúria) e/ou alteração de imagem associada a TFG normal. A TFG em ml/min/1,73m², é classificada nos estágios: G1 (TFG $\geq$ 90), G2 (TFG 60-89), G3a (TFG 45-59), G3b (TFG 30-44), G4 (TFG 15-29) e G5 (TFG $<$ 15). Por sua vez, a albuminúria, em mg/24h, é dividida em três categorias: A1 ($<$ 30), A2 (30-300) e A3 ($>$ 300) (KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2013).

Na patogênese da DRC, o aumento sustentado dos níveis pressóricos, que caracteriza a hipertensão arterial (HA) é apontado como sendo tanto causa quanto consequência da progressão da disfunção renal (KU et al., 2019). A nefropatia hipertensiva envolve perda de néfrons, injúria endotelial com remodelamento das artérias, hiperatividade simpática e do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) com retenção hidrossalina, aumentando a resistência vascular periférica e, por conseguinte, a pressão arterial sistêmica. Por sua vez, a HA leva ao remodelamento da arteríola aferente com perda da sua capacidade regulatória acarretando sobrecarga glomerular, nefroesclerose e perda funcional do rim. A HA é encontrada em 9 de cada 10 nefropatas (KU et al., 2019).

Outro fator que contribui para o desenvolvimento e progressão da DRC é a hiperglicemia crônica, típica do diabetes melito (DM), que forma produtos finais de glicação avançada, estimula fatores de crescimento, a liberação de espécies reativas de oxigênio e substâncias pró-inflamatórias (UMANATH; LEWIS, 2018). Como resultado, há aumento da filtração glomerular com hipertrofia dos rins e lesão parenquimatosa (deposição de matriz extracelular no mesângio com expansão difusa ou nodular, espessamento da membrana basal glomerular, atrofia tubular e arteriolosclerose hialina), albuminúria e hipertensão cursando com fibrose intersticial e glomeruloesclerose. Assim, a doença renal do diabetes e a nefropatia diabética ocorrem em até metade dos doentes renais crônicos terminais somente nos EUA (UMANATH; LEWIS, 2018).

1.2 Doença Renal Crônica: um problema de saúde pública mundial

Considerada uma pandemia, a DRC apresenta crescente carga de doença, impacto na economia e na qualidade de vida, com prevalência variando de 5 a 13% entre os países (NICOLA; MINUTOLO, 2016). Estima-se que, no mundo, entre 2016 e 2040 a DRC salte da 16ª posição para 5ª colocada no ranking das causas principais de morte precoce (FOREMAN et al., 2018). No Brasil, a DRC ocupava em 2016 o 9º lugar nas causas principais de morte (BRASIL, 2019).

A quantidade de estabelecimentos de diálise no país aumentou cerca de 38% entre 2002 e 2017 em consonância com o incremento de 159,4% no número de doentes renais. A cada ano estima-se que uma média de 37024 novos pacientes iniciaram tratamento dialítico entre 2013 e 2017. Somente em 2017 foram 40307 pessoas, correspondendo a uma incidência estimada de 191 pacientes em tratamento dialítico por milhão da população (THOMÉ et al., 2017).

Além do impacto na saúde, a DRC tem repercussões econômicas e sociais (SILVA JÚNIOR et al., 2018). As disparidades socioeconômicas no país e no mundo contribuem para a alta taxa de DRC em populações menos favorecidas (BENG et al., 2015; CREWS; BELLO; SAADI, 2019).

1.3 O papel da Atenção Primária a Saúde na Doença Renal Crônica

Identificar a DRC nos estágios iniciais é um dos principais papéis da Atenção Primária à Saúde (APS), o que é primordial para melhorar o prognóstico da doença (BENG et al., 2015). A detecção precoce pode ser realizada por meio da TFG pela fórmula CKD-EPI, que demonstrou ter elevado custo-efetividade e maior acurácia, com sensibilidade e especificidade de 77% e 72%, respectivamente se comparado à coleta de urina de 24 horas (SILVA et al., 2017). A albuminúria, outro exame de suma importância na classificação, diagnóstico e prognóstico da DRC, ainda é pouco solicitado na APS subestimando a sua prevalência (SILVA et al., 2016; VANELLI et al., 2018).

Os médicos da APS enfrentam barreiras no cuidado de pacientes com DRC. O conceito e a importância da DRC ainda são abstratos para muitos profissionais e essa percepção subjetiva

dispar, por desconhecimento factual, prejudica a tomada de decisões pautadas em diretrizes, a comunicação médico-paciente e o tratamento clínico adequado (VAN DIPTEN et al, 2018).

Além da falta de capacitação e atualização profissional outros obstáculos são apontados pelos médicos e perpassam por aspectos cognitivos, estruturais e organizacionais tais como nível de compreensão da doença e aderência às recomendações pelos pacientes, a falta de informatização da rede de atenção à saúde e o subfinanciamento do sistema de saúde (SPERATI et al, 2019).

A confiança no prestador do cuidado também é essencial para uma boa relação médico paciente e para a adesão terapêutica. Um estudo seccional revelou que os nefropatas confiavam mais nas orientações e tratamentos feitos por especialistas (56%) do que as realizadas por médicos da APS (23%) (BARRET et al, 2020).

Portanto, a carência de políticas públicas, a precariedade de infraestrutura, o subfinanciamento do sistema de saúde, acesso limitado dos usuários e falta de capacitação profissional podem explicar a falha da APS em relação a DRC (SILVA et al., 2016). A conscientização do problema e o emprego de métodos acurados são fundamentais para ensinar a detecção precoce, sobretudo em locais de baixo desenvolvimento econômico e limitada oferta de recursos (JHA et al., 2013). Ademais, políticas públicas de saúde, educação permanente e incentivo à pesquisa podem reduzir a mortalidade pela DRC (ORTIZ et al., 2014).

Assim, os profissionais da APS devem atuar ativamente na prevenção primária, fomentando a educação e promoção em saúde, conscientização e modificação dos fatores de risco da DRC; na prevenção secundária, visando adequado controle pressórico, glicêmico, rastreamento eficaz com capacitação, diagnóstico precoce e retardo da progressão da DRC; e a prevenção terciária, com manejo das comorbidades da DRC, reabilitação dos doentes para que uma vida mais longa e de qualidade seja possível para qualquer um e em qualquer lugar (LI et al, 2020).

1.4 A relação do ácido úrico com a Doença Renal Crônica

Hiperuricemia é uma condição clínica onde a concentração de ácido úrico (AU) é superior ao limite de normalidade. Todavia, esse ponto de corte não é um consenso, variando entre AU sérico $\geq 6,8$ ou 7 mg/dL para a população geral e com diferenciação baseada no sexo: 6,0 (mulher) e 7 mg/dL (homem) (BONINO et al., 2020). Uma definição aceitável é considerar o urato sérico

$\geq 6,8$ mg/dL (DALBETH et al., 2019), valor a partir do qual se cristaliza em urato monossódico a 37°C e pH 7 (VALSARAJ et al., 2020).

O aumento da concentração sérica de AU no passado evolutivo representou uma vantagem seletiva atuando como potente antioxidante, mantenedor do nível pressórico, a despeito de uma baixa ingestão de sal, e de um estoque energético para os períodos de escassez (JOHNSON et al., 2018). Atualmente, porém, com o padrão dietético e estilo de vida ocidental, tornou-se um fator de risco comprovado para o desenvolvimento de HA, DM, dislipidemia, obesidade e eventos cardiovasculares (JOOSTEN et al., 2020). Ademais, observa-se que indivíduos com níveis elevados de AU possuem alta prevalência na DRC (FAN et al., 2019; KAWASHIMA et al., 2011).

Apesar dessa coincidência, a definição do papel do AU como um parâmetro laboratorial promissor na predição da incidência da DRC ou meramente um biomarcador da sua progressão permanece uma lacuna científica (BRAGA; FORESTO-NETO; CAMARA, 2020).

1.5 Justificativa

Com a célere transição demográfica no Brasil, o envelhecimento populacional reflete na crescente prevalência das principais Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), isto é, doenças cardiovasculares, como a HA, doenças respiratórias crônicas, DM, câncer e outras, como a DRC (SCHMIDT et al., 2011). Estima-se que em 2016 as DCNT causaram 74% do total de mortes no país (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Segundo dados da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), 24,5% da população brasileira acima de 18 anos apresentava HA em 2017. Já o DM estava presente em cerca de 8% (BRASIL, 2019). Um estudo transversal realizado em uma cidade de médio porte em Minas Gerais encontrou uma prevalência de 17,3% de DRC em portadores de HA e DM (ALVES et al., 2017). Nefropatia diabética e nefroesclerose hipertensiva são as principais causas de doença renal em estágio terminal nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (GHADERIAN; BELADI-MOUSA VI, 2014; JHA et al., 2013).

Em todo o mundo, são mais de 750 milhões de pessoas com DRC (CREWS, BELLO; SAADI, 2019). Somente no Brasil, estima-se que 3 a 6 milhões tenham a doença (MARINHO et

al., 2017). Entre 2013 e 2015 cerca de 2% das internações hospitalares e 3% dos gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) foram devido a DRC. Houve um crescimento neste período de aproximadamente 12% no número de exames complementares e 11% nos gastos com identificação e manejo da DRC. (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018). Estratégias de fortalecimento da prevenção primária e secundária são potencialmente efetivas em reduzir as contas dos sistemas de saúde com DRC (SILVA JÚNIOR et al., 2018).

Em relação aos fatores de risco para a DRC, a descoberta recente do comportamento paradoxal do AU apresentando ação antioxidante no meio extracelular e pró-oxidante no ambiente intracelular (ACHARYA; SHARMA; KANTHARIA, 2015; BARATA; CARDOSO; PEREIRA, 2020; JOHNSON et al., 2018; JUNG et al., 2020; KANG; HA, 2014; SAUTIN; JOHNSON, 2008; YIP; COHEN; PILLINGER, 2020) reacende o debate frente aos possíveis mecanismos de ação na fisiopatologia da doença renal. Essa tendência é manifestada pelo crescente interesse pelo AU que duplicou as publicações no começo deste século (RUDAN et al., 2010).

Estudos epidemiológicos e de intervenção sugerem os níveis séricos de AU como causa tanto do desenvolvimento da DRC quanto da sua deterioração clínica (KANG, 2012). Alguns estudos observacionais prospectivos (HSIEH et al., 2017; OBERMAYR et al., 2008; WEINER et al., 2008) e retrospectivos (KAWASHIMA et al., 2011; KUO et al., 2011; WANG et al., 2011) mostraram uma associação entre AU e DRC incidente ou prevalente, a qual não foi encontrada em outros trabalhos (LIU et al., 2012; YÜ; BERGER, 1982). A resposta a este paradoxo científico pode refutar ou ratificar o emprego de terapias de redução do AU nos sistemas de saúde, mesmo em indivíduos assintomáticos, mas na presença de fatores de risco, com o propósito de retardar o desenvolvimento e/ou a progressão da DRC.

É imprescindível uma APS atuante no reconhecimento da DRC, investindo na capacitação profissional para detecção precoce, no planejamento e nas ações de prevenção de doenças, promoção e reabilitação em saúde a fim de ampliar a cobertura e tornar o acesso aos serviços da Rede de Atenção à Saúde (RAS) mais equitativo nas diferentes regiões do país (ROCHA et al., 2015). Além disso, é fundamental, no contexto da Estratégia de Saúde da Família (ESF), o trabalho em equipe multiprofissional diante da complexidade da DRC, que se associa a múltiplas comorbidades (NAZAR et al., 2014). Neste contexto, torna-se de extrema relevância desenvolver pesquisas que auxiliem no diagnóstico precoce da DRC e no conhecimento dos principais fatores associados ao seu desenvolvimento e progressão para estágios mais avançados.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Principais

Este estudo apresenta dois objetivos principais:

- a) identificar a prevalência de DRC e a sua associação com o AU sérico em hipertensos e/ou diabéticos cadastrados em uma ESF do município de Araguari, Minas Gerais (MG);
- b) realizar uma revisão sistemática e metanálise de estudos longitudinais do tipo coorte para evidenciar a associação dos níveis séricos de AU com a incidência e a progressão da DRC.

2.2 Objetivos Específicos

- a) descrever o perfil demográfico, clínico, comportamental e bioquímico da população hipertensa e/ou diabética de uma ESF do município de Araguari, MG;
- b) identificar a prevalência de DRC nos hipertensos e/ou diabéticos avaliados;
- c) classificar hipertensos e/ou diabéticos quanto a TFG, conforme preconizado pela *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO 2013);
- d) estratificar o risco cardiovascular global por meio de calculadora validada e preconizada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC);
- e) investigar a associação dos níveis séricos de AU com a DRC.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Caracterização do local de estudo

O município de Araguari está localizado no norte da mesorregião do Triângulo Mineiro. Apresenta unidade territorial de 2.729,508 km² e uma taxa de urbanização de 93,43%, com 54 km² de área urbana e 2.675 km² de zona rural onde residem 102.583 e 7.218 habitantes, respectivamente (IBGE, 2010). A APS tem uma cobertura de 53,14% da população e conta com 18 equipes da ESF implantadas (MINAS GERAIS (Estado), 2019).

3.2 Delineamento do estudo

Estudo transversal realizado com hipertensos e/ou diabéticos cadastrados na ESF Miranda I do município de Araguari (MG) nos anos de 2019 e 2020.

O presente estudo também consistiu em uma revisão sistemática e metanálise de estudos longitudinais do tipo coorte sobre a associação do AU e a DRC.

3.3 População do estudo

De acordo com dados do e-SUS Atenção Básica (e-SUS AB) de 2019 a população cadastrada na ESF Miranda I era de 2163 habitantes, sendo 979 do sexo masculino e 1184 do sexo feminino. Segundo levantamento realizado pela equipe multiprofissional, entre fevereiro e abril de 2019 havia 611 hipertensos e 228 diabéticos cadastrados, sendo 192 portadores de HA e DM. Assim, a população de interesse foi de 647 indivíduos.

A amostra do estudo transversal foi definida partindo da população de referência com HA e/ou DM (n = 647), prevalência de 15,4% do fenômeno estudado (COMINI et al, 2020), margem de erro amostral de 5% e nível de confiança de 95%. O cálculo amostral foi realizado no programa GPower 3.1 e resultou em uma amostra mínima de 154 indivíduos que foram selecionados por

conveniência, de acordo com os prontuários com dados disponíveis. Ao final, 182 indivíduos apresentavam dados disponíveis e participaram do presente estudo.

3.4 Critérios de seleção da amostra

Foram incluídos na amostra do estudo transversal todos os hipertensos e/ou diabéticos cadastrados na ESF Miranda I, maiores de 18 anos. Foram excluídos do estudo crianças, gestantes, indivíduos com uso abusivo de álcool e drogas devido suas particularidades biológicas, além de usuários com dados incompletos, ausentes ou sem confirmação diagnóstica.

Em relação a revisão sistemática foram incluídos todos os artigos relacionados ao AU e a DRC e foram excluídos estudos desenvolvidos com animais, crianças, adolescentes, gestantes e receptores de transplante renal, estudos transversais ou casos-controle, estudos que abordavam a doença renal aguda e/ou tipos específicos de doença renal, estudos sobre efetividade de medicamentos, estudos cujo desfecho era a mortalidade ou outros que não diziam respeito à incidência ou progressão da DRC e estudos que avaliaram fatores de risco em geral para progressão da DRC, cujo foco não foi avaliar o papel do AU.

3.5 Instrumentos e Coleta de Dados

A coleta dos dados foi feita por meio da revisão de prontuário dos pacientes para identificação dos registros em consultas e receituários médicos entre 2019 e 2020.

Foram analisadas variáveis demográficas (como sexo, idade, cor), clínicas (como a presença de HA, DM, dislipidemia, doenças cardiovasculares, uso de medicamentos antihipertensivos e hipolipemiantes, escore de risco cardiovascular global), comportamentais (tabagismo, etilismo) e bioquímicos (glicemia de jejum, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos, creatinina sérica e AU sérico).

O diagnóstico de DRC foi definido a partir da dosagem da creatinina sérica e cálculo da estimativa da TFG pela fórmula CKD-EPI disponível no site da Sociedade Brasileira de Nefrologia (PEREIRA, 2007). Os pacientes com TFG < 60 ml/min/1,73m², foram considerados portadores de

DRC caso tivessem uma confirmação diagnóstica com nova aferição em um intervalo mínimo de 90 dias, seguindo as recomendações da *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO).

Os indivíduos com DRC nos estágios 3b, 4 e 5, além do seguimento com médico generalista na ESF, foram encaminhados para atendimento especializado com nefrologista no serviço de referência, de acordo com a Resolução SES MG nº 4187 de 2014 (MINAS GERAIS (Estado), 2014). Os demais participantes do estudo continuaram em acompanhamento com a equipe multiprofissional da ESF Miranda I. Todos os exames complementares consultados fazem parte da rotina de avaliação dos usuários cadastrados e foram disponibilizados pela Secretaria de Saúde de Araguari.

O Escore de Risco Global (ERG) de Framingham foi utilizado em consonância com a recomendação da Sociedade Brasileira de Cardiologia para estimar o risco cardiovascular, isto é, a probabilidade de se desenvolver doença coronariana, cerebrovascular, vasculopatia periférica ou insuficiência cardíaca nos próximos 10 anos. Estratificou-se em baixo risco (se ERG < 5%), risco intermediário (se ERG entre 5 e 20% para homens, entre 5 e 10% para mulheres, diabéticos sem estratificadores de risco ou doença aterosclerótica subclínica), alto risco (se ERG > 20% em homens, ERG > 10% em mulheres, presença de aterosclerose subclínica ou agravantes de risco) e muito alto risco (se doença aterosclerótica importante com ou sem repercussão clínica) (PRÉCOMA et al., 2019). O cálculo do ERG considera as variáveis idade, sexo, níveis de colesterol total e HDL-c, pressão arterial sistólica, tratamento com anti-hipertensivos, tabagismo e presença de DM (GARCIA et al., 2017).

Para a revisão sistemática, a busca dos artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Bireme e Web of Science e os estudos foram selecionados de forma independente e pareada pelos pesquisadores de acordo com os critérios de elegibilidade. As etapas seguintes consistiram na análise crítica, síntese dos resultados e realização da metanálise.

3.6 Metodologia de Análise de Dados

Para a análise quantitativa do estudo transversal, os dados foram exportados e tabulados em uma planilha eletrônica utilizando o *software* Microsoft Excel 2010 ®. A prevalência de DRC foi estimada pela fórmula CKD-EPI e classificada de acordo com a proposta da última atualização

do *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* em estágios de G1, G2, G3a, G3b, G4 e G5, quanto ao indicador de função renal segundo TFG (KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2013).

As variáveis qualitativas foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram descritas por meio de medidas de tendência central (mediana e/ou média) e de variabilidade (máximo, mínimo, intervalo interquartílico e/ou desvio padrão). A análise univariada da associação entre a DRC e as variáveis de interesse foi realizada pelo teste qui-quadrado para as variáveis qualitativas e o teste t-Student para as variáveis quantitativas. A associação entre a DRC, o AU e as variáveis explicativas foi realizada a partir do modelo de regressão logística uni e multivariada.

Em relação à revisão sistemática, os estudos de progressão e incidência foram analisados separadamente. Para reunir estimativas de OR ou HR de estudos individuais, usamos um modelo de efeitos aleatórios ponderados por variância inversa. A heterogeneidade foi quantificada usando a estatística I^2 , que descreve a proporção da variação total nas estimativas do estudo devido à heterogeneidade. A estimativa de cada estudo e o erro padrão (SE) geraram uma estimativa combinada, representada graficamente pelo *forest plot*. O Stata versão 14 (StataCorp, TX, EUA) foi utilizado para as análises estatísticas.

3.7 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), sob número de parecer 3.695.624/2019.

4 ARTIGO 1 - PREVALÊNCIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E ASSOCIAÇÃO COM O ÁCIDO ÚRICO EM HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS DE UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

4.1 Resumo

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde mundial. É crescente a busca por fatores preditores para detecção precoce e redução do impacto da doença. O ácido úrico (AU) parece guardar relação com a DRC, mas o seu papel ainda é controverso.

Objetivo: Estimar a prevalência de DRC em hipertensos e/ou diabéticos de uma Unidade Básica de Saúde da Família (UBSF) do município de Araguari, Minas Gerais (MG) e avaliar a associação dos níveis de AU sérico com a DRC.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal com 182 adultos portadores de hipertensão arterial (HA) e/ou diabetes melito (DM) acompanhados em uma UBSF do município de Araguari (MG) entre 2019 e 2020. Foram coletados dados demográficos, clínicos, comportamentais e bioquímicos nos prontuários. A exposição de interesse foi o AU e o desfecho foi a DRC. Para a associação do AU e DRC realizou-se análise de regressão logística uni e multivariada.

Resultados: A prevalência de DRC na amostra foi de 17% (IC95% = 12,1 – 23,3). Na análise bruta, houve associação positiva (OR = 1,34 (IC95% = 1,09–1,64), $p = 0,006$) entre AU e DRC. A associação se manteve (OR_a = 1,65 (IC95% = 1,11–2,45), $p = 0,013$) após ajuste para os possíveis fatores de confusão (idade, sexo, HA, DM, doenças cardiovasculares, dislipidemia, tabagismo, etilismo, antihipertensivos e hipolipemiantes).

Conclusão: A prevalência de DRC foi de 17%. O aumento do AU, em mg/dL esteve associado a uma chance 1,65 vezes maior da população hipertensa e/ou diabética apresentar DRC.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica; Prevalência; Atenção Primária à Saúde; Fatores de Risco; Hipertensão; Diabetes; Hiperuricemia; Ácido úrico.

4.2 Introdução

A carga de doença da doença renal crônica (DRC) é crescente, com prevalência variando de 5 a 13% entre os países (NICOLA; MINUTOLO, 2016). Em todo o mundo, são mais de 750 milhões de pessoas com DRC (CREWS; BELLO; SAADI, 2019) e há previsão de que entre 2016 e 2040 a DRC salte para 5ª colocada no ranking das causas principais de morte precoce (FOREMAN et al., 2018). Em 2017, a DRC ocupou a 12ª posição no ranking de causa de mortalidade com 1,2 milhões de mortes (GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION, 2017). No Brasil, estima-se que 3 a 6 milhões tenham DRC (MARINHO et al., 2017), sendo que em 2016 esta doença ocupou o 9º lugar nas causas principais de morte (BRASIL, 2019).

Além do impacto na saúde, a DRC tem repercussões econômicas e sociais (SILVA JÚNIOR et al., 2018). Entre 2013 e 2015 cerca de 2% das internações hospitalares e 3% dos gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) foram devido a DRC com um crescimento de aproximadamente 12% em exames complementares e 11% nos gastos com identificação e manejo da doença (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018). Os estabelecimentos de diálise no país aumentaram cerca de 38% entre 2002 a 2017 em consonância com o incremento de 159,4% no número de doentes (THOMÉ et al., 2017). Ademais, as disparidades socioeconômicas contribuem para a alta taxa de DRC em populações menos favorecidas (BENG et al., 2015; CREWS; BELLO; SAADI, 2019).

Nefropatia diabética e nefroesclerose hipertensiva são as principais causas de DRC terminal nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (GHADERIAN; BELADI-MOUSAVIDI, 2014; JHA et al., 2013). A hipertensão arterial (HA) é encontrada em até 9 a cada 10 nefropatas (KU et al., 2019) e a nefropatia diabética em até metade dos estágios terminais somente nos EUA (UMANATH; LEWIS, 2018). O aumento do ácido úrico (AU) sérico é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de HA, diabetes melito (DM), dislipidemia, obesidade e eventos cardiovasculares (JOOSTEN et al., 2020) e possui alta prevalência na DRC (FAN et al., 2019; KAWASHIMA et al., 2011).

O risco de DRC acelera com níveis de AU acima de 6-7 mg/dL em mulheres e 7-8 mg/dL em homens (OBERMAYR et al., 2008). Todavia ainda não há um veredicto se o AU é um preditor da incidência da DRC ou um biomarcador da sua progressão (BRAGA; FORESTO-NETO; CAMARA, 2020). Portanto, é relevante a monitorização e controle do nível de AU a fim de

retardar o declínio funcional dos rins (YE et al., 2018), principalmente em pacientes com alto risco (ZHANG et al., 2012), pois níveis elevados de AU pode representar um fator agravante tanto para incidência (CAO et al., 2018) quanto para progressão da DRC (MWASONGWE et al., 2018).

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi identificar a prevalência da DRC e sua associação com os níveis séricos de AU em hipertensos e/ou diabéticos cadastrados em uma Unidade Básica de Saúde da Família (UBSF) do município de Araguari, Minas Gerais.

4.3 Materiais e Métodos

4.3.1 *Delineamento e População do estudo*

Trata-se de um estudo transversal, realizado com usuários hipertensos e/ou diabéticos cadastrados em uma UBSF no município de Araguari, Minas Gerais, entre 2019 e 2020.

A amostra foi definida partindo da população de referência com HA e/ou DM ($n = 647$), prevalência de 15,4% do fenômeno estudado (COMINI et al, 2020), margem de erro amostral de 5% e nível de confiança de 95%. O cálculo amostral foi realizado no programa GPower 3.1 e resultou em uma amostra mínima de 154 indivíduos adultos (idade ≥ 18 anos), hipertensos e/ou diabéticos que foram selecionados por conveniência, de acordo com os prontuários com dados disponíveis. Foram excluídos crianças, gestantes, pacientes com história de uso abusivo de álcool ou drogas, usuários com dados ausentes, incompletos ou sem confirmação diagnóstica. Ao final, 182 indivíduos apresentavam dados disponíveis e participaram do presente estudo.

4.3.2 *Variáveis e coleta de dados*

Foram obtidos, por meio de revisão em prontuários, dados como características sociodemográficas (idade e sexo), parâmetros clínicos (presença de HA, DM, doenças cardiovasculares (DCV), dislipidemia, uso de diurético, bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), beta-bloqueador, bloqueador do canal de cálcio (BCC) e hipolipemiantes), comportamentais (tabagismo, etilismo) e laboratoriais (glicemia de jejum, colesterol total, *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-c), *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-c), triglicerídeos, creatinina sérica e AU sérico).

Além disso, foi calculado o Escore de Risco Global (ERG), que é utilizado para estimativa da probabilidade de se desenvolver doença coronariana, cerebrovascular, vasculopatia periférica ou insuficiência cardíaca nos próximos dez anos. Estratificou-se em baixo risco (se $ERG < 5\%$), risco intermediário (se ERG entre 5 e 20% para homens, entre 5 e 10% para mulheres, diabéticos sem estratificadores de risco ou doença aterosclerótica subclínica), alto risco (se $ERG > 20\%$ em homens, $ERG > 10\%$ em mulheres, presença de aterosclerose subclínica ou agravantes de risco) e muito alto risco (se doença aterosclerótica importante com ou sem repercussão clínica) (PRÉCOMA et al., 2019).

O AU foi a exposição principal e seus valores foram medidos em mg/dL. A DRC foi o desfecho principal deste estudo e foi definida como uma alteração dos rins por mais de 3 meses manifestada como taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 mL/min/1,73 m². A TFG foi classificada, em mL/min/1,73m², nos estágios G1 (TFG ≥ 90), G2 (TFG 60–89), G3a (TFG 45–59), G3b (TFG 30–44), G4 (TFG 15–29) e G5 (TFG < 15) (KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2013).

4.3.3 *Análise estatística*

As variáveis qualitativas foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas e as variáveis quantitativas através de medidas de tendência central (média) e de variabilidade (desvio padrão). A associação entre a DRC e o AU foi realizada a partir do modelo de regressão logística univariado e multivariado. Desse modo, além do modelo bruto, no modelo 1 foi feito ajuste para idade e sexo. No modelo 2, foi proposto ajuste adicional para os principais fatores de risco da DRC, isto é, HA, DM, DCV, dislipidemia além de estilo de vida (tabagismo e etilismo). No modelo 3 foi acrescentado ajuste para variáveis laboratoriais (glicemia de jejum, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos). Por fim, o modelo 4 foi ajustado para o uso de medicamentos (diurético tiazídico, BRA, IECA, beta-bloqueador, BCC e hipolipemiante).

4.3.4 *Aspectos éticos*

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), sob número de parecer 3.695.624/2019.

4.4 Resultados

Observou-se que a amostra de 182 indivíduos foi composta majoritariamente por idosos ($63,82 \pm 11,87$ anos), do sexo feminino (61%), da cor não negra (76,4%), hipertensos (94,5%), não diabéticos (59,9%), dislipidêmicos (67%), não tabagistas (89,6%) ou etilistas (94,5%) e com alto risco cardiovascular (70,3%). A média de TFG foi de $79,88 \pm 20,18$ ml/min/1,73m² e de AU foi de $4,88 \pm 1,83$ mg/dL.

No cômputo geral, a prevalência de DRC foi de 17% (IC95% = 12,1 – 23,3), acometendo mais idosos (71 ± 10 anos) do sexo feminino (61,2%). Na estratificação do risco cardiovascular global, a maioria dos doentes renais foi classificado como alto risco e mais de 20% dos pacientes com muito alto risco cardiovascular eram nefropatas. No grupo com DRC, o nível médio de AU plasmático foi $5,7 \pm 1,7$ mg/dL (em média, 1 mg/dL mais alto em comparação com os pacientes sem a DRC), creatinina sérica de $1,28 \pm 0,27$ mg/dL e TFG de $49,91 \pm 8,10$ ml/min/1,73m². Houve diferença estatisticamente significativa para idade, diurético de alça, creatinina, TFG e AU entre o grupo com e sem DRC (Tabela 1).

Tabela 1. Variáveis demográficas, clínicas, comportamentais e bioquímicas dos participantes.

Características	Total	DRC		p-valor
		Não (n = 151)	Sim (n = 31)	
Idade (anos)	$63,8 \pm 11,9$	62 ± 12	71 ± 10	<0,001
Sexo feminino	111 (61,0)	92 (82,9)	19 (17,1)	0,970
Raça/cor não negra	139 (76,4)	114 (82,0)	25 (18,0)	0,539
Hipertensão arterial	172 (94,5)	142 (82,6)	30 (17,4)	0,543
Diabetes melito	73 (40,1)	58 (79,5)	15 (20,5)	0,302
Doença cardiovascular	19 (10,4)	14 (73,7)	5 (26,3)	0,255
Dislipidemia	122 (67,0)	101 (82,8)	21 (17,2)	0,927
Uso de medicamentos:				
BRA	121(66,5)	96 (79,3)	25 (20,7)	0,067
IECA	27 (14,8)	23 (85,2)	4 (14,8)	0,740

BCC	40 (22,0)	33 (82,5)	7 (17,5)	0,929
β-bloqueador	46 (25,3)	36 (78,3)	10 (21,7)	0,326
Diurético tiazídico	100 (54,9)	84 (84,0)	16 (16,0)	0,682
Diurético de alça	17 (9,3)	11 (64,7)	6 (35,3)	0,035
Diurético poupador de potássio	14 (7,7)	10 (71,4)	4 (28,6)	0,232
Hipolipemiante	62 (34,1)	47 (75,8)	15 (24,2)	0,065
Risco cardiovascular global:				
Baixo	7 (3,8)	7 (100,0)	0 (0,0)	
Médio	38 (20,9)	35 (92,1)	3 (7,9)	0,185
Alto	128 (70,3)	102 (79,7)	26 (20,3)	
Muito alto	9 (4,9)	7 (77,8)	2 (22,2)	
Tabagismo	19 (10,4)	17 (89,5)	2 (10,5)	0,425
Etilismo	10 (5,5)	9 (90,0)	1 (10,0)	0,543
Glicemia de jejum (mg/dL)	113,5 ± 54,9	115,4 ± 58,9	104,0 ± 25,2	0,096
Colesterol total (mg/dL)	189,2 ± 46,3	188,0 ± 47,0	195,3 ± 42,9	0,423
HDL-c (mg/dL)	47,2 ± 13,1	47,9 ± 13,3	43,8 ± 11,7	0,128
LDL-c (mg/dL)	113,1 ± 34,0	112,5 ± 32,5	116,5 ± 42,0	0,607
Triglicerídeos (mg/dL)	167,1 ± 101,2	162,2 ± 103,0	191,2 ± 89,6	0,153
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,1	1,28 ± 0,3	<0,001
TFG (ml/min/1,73m ²)	79,9 ± 20,2	86,0 ± 16,0	49,9 ± 8,1	<0,001
AU (mg/dL)	4,9 ± 1,8	4,7 ± 1,8	5,7 ± 1,7	0,004

Valores expressos em porcentagem N (%) ou média ± desvio padrão. N: número absoluto; n = total de casos; DRC: doença renal crônica; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BCC: bloqueador do canal de cálcio; HDL-c: *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-c: *low density lipoprotein cholesterol*; TFG: taxa de filtração glomerular; AU: ácido úrico.

Conforme Tabela 2, na análise univariada, o AU sérico se associou positivamente com a DRC (OR = 1,34 [IC95% = 1,09–1,64], p = 0,006). Após ajuste para as variáveis de confusão a associação positiva se manteve (OR_a = 1,65 [IC95% = 1,11–2,45], p = 0,013), sendo que o aumento de 1 mg/dL no AU eleva a chance do indivíduo apresentar DRC em 1,65 vezes.

Tabela 2. Análise uni e multivariada da associação entre o AU sérico e a DRC.

AU sérico	OR	IC95%	p-valor
Bruto	1,336	1,088–1,640	0,006
Modelo 1 ^a	1,509	1,193–1,907	0,001
Modelo 2 ^b	1,477	1,160–1,880	0,002
Modelo 3 ^c	1,526	1,080–2,156	0,017
Modelo 4 ^d	1,651	1,113–2,451	0,013

DRC: doença renal crônica; AU: ácido úrico; OR: odds ratio; IC95%: Intervalo de confiança

^a Modelo 1 = ajustado para idade e sexo

^b Modelo 2 = ajustado para modelo 1 + hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, doenças cardiovasculares, dislipidemia, tabagismo, etilismo.

^c Modelo 3 = ajustado para modelo 2 + glicemia de jejum, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos.

^d Modelo 4 = ajustado para modelo 3 + diurético tiazídico, bloqueador do receptor de angiotensina, inibidor da enzima conversora de angiotensina, bloqueador do canal de cálcio, beta-bloqueador, hipolipemiante.

4.5 Discussão

A prevalência de DRC na população estudada foi de 17% (IC95% = 12,1 – 23,3). A estimativa da prevalência de DRC no Brasil é imprecisa, variando de acordo com a população e os métodos de diagnóstico da doença (MARINHO et al., 2017). Em um estudo realizado com a população geral, que considerou TFG <60 ml/min/1,73m² e/ou relação albumina-creatinina ≥ 30 mg/g, em aferição única, encontrou-se uma prevalência 8,9% (BARRETO et al., 2016), próximo à prevalência global de 9,1% (GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION, 2020). Já em idosos (≥ 60 anos), a prevalência de DRC baseada em dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) foi de 21,4%, o que correspondeu a aproximadamente o triplo da prevalência em adultos (MALTA et al., 2019).

A prevalência encontrada em nosso estudo foi semelhante à prevalência de 17,3% (ALVES et al., 2017) e de 15,4% (COMINI et al., 2020) encontrada em outros estudos realizados com portadores de HA e DM também no nível de Atenção Primária à Saúde (APS). Ainda na APS, Dutra et al. (2014) chegou a uma prevalência de 13,63% de DRC (TFG < 60 ml/min/1,73m² a partir de somente uma dosagem de creatinina sérica) em 8223 idosos. É importante ressaltar que

o maior valor de prevalência encontrado no nosso estudo se justifica pelo fato de termos trabalhado com uma amostra de pacientes portadores de HA e/ou DM, na faixa etária predominantemente acima de 60 anos, que são os principais fatores de risco para DRC.

A HA (ALQUDSI et al., 2020) e o DM (JITRAKNATEE et al., 2020) são atribuídos como as principais causas da DRC. A HA esteve presente em 30 dos 31 nefropatas avaliados. A nefropatia hipertensiva envolve perda de néfrons, injúria endotelial com remodelamento das artérias, hiperatividade simpática e do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) com retenção hidrossalina, aumentando a resistência vascular periférica e, por conseguinte, a pressão arterial sistêmica. Por sua vez, a HA leva ao remodelamento da arteríola aferente com perda da sua capacidade regulatória acarretando sobrecarga glomerular, nefroesclerose e perda funcional do rim (KU et al., 2019).

Por sua vez, nesta pesquisa cerca de 1 a cada 2 nefropatas era diabético. Na nefropatia diabética a hiperglicemia crônica, típica do DM, forma produtos finais de glicação avançada, estimula fatores de crescimento, a liberação de espécies reativas de oxigênio e substâncias pró-inflamatórias (UMANATH; LEWIS, 2018). Como resultado, há aumento da filtração glomerular com hipertrofia dos rins e lesão parenquimatosa (deposição de matriz extracelular no mesângio com expansão difusa ou nodular, espessamento da membrana basal glomerular, atrofia tubular e arteriolosclerose hialina), albuminúria e HA cursando com fibrose intersticial e glomeruloesclerose (UMANATH; LEWIS, 2018).

Em relação à associação da DRC com AU, encontramos que o aumento de 1 mg/dL de AU eleva em 65% a chance do indivíduo apresentar a DRC. De fato, o AU é uma molécula orgânica de excreção majoritariamente urinária e que guarda relação com a função dos rins. É livremente filtrado no glomérulo, reabsorvido e secretado no túbulo contorcido proximal e somente 10% do AU filtrado é finalmente excretado pelos rins (JOHNSON et al., 2018). Diversos estudos têm contribuído para formar um corpo de evidências que, embora ainda careça de robustez (BARATA; CARDOSO; PEREIRA, 2020), sobrepuja a ideia do AU como mero epifenômeno da disfunção glomerular (BONINO et al., 2020; PONTICELLI et al., 2020).

Neste contexto, estudos epidemiológicos e de intervenção sugerem os elevados níveis séricos de AU como causa tanto do desenvolvimento da DRC quanto da sua progressão clínica (KANG et al., 2012). Com o conhecimento atual acredita-se que o AU induza o estresse oxidativo e a disfunção endotelial. Além disso, funciona como uma alarmina que tem uma complexa

interação com o sistema imune inato (via reconhecimento por receptores citossólicos, ativação de sinalização intracelular em cascata e liberação de citocinas pró-inflamatórias) modulando a resposta adaptativa, e vice-versa, que produz em última instância uma inflamação estéril com potencial de cronificação evoluindo para fibrose do parênquima e atrofia tubulointersticial, o que explicaria a gênese da DRC (BRAGA; FORESTO-NETO; CAMARA, 2020; FINN, 2016; GYURÁSZOVÁ et al., 2020; JUNG et al., 2020; PAN et al., 2018).

O nosso estudo tem pontos fortes a serem destacados. Primeiro, os achados de elevada prevalência destacam a importância da inclusão da DRC no planejamento, ação e gestão em saúde no contexto da APS. Além disso, a descrição do perfil demográfico, clínico, comportamental e bioquímico da população portadora de DRC amplia o conhecimento sobre os seus determinantes e condicionantes em saúde que são relevantes para nortear as atividades de prevenção da doença, promoção e reabilitação em saúde. Segundo, uma associação positiva entre o AU e a DRC sinaliza uma possível interação daquela substância com o desenvolvimento e evolução desta doença, contribuindo assim para futuras pesquisas. Por fim, o AU sérico é um exame de baixo custo, ampla disponibilidade, minimamente invasivo, reprodutível e comparável ao longo do tempo. A confirmação do seu potencial papel como preditor da DRC ensejaria a sua incorporação na rotina de exames de rastreamento de lesões de órgãos-alvo nos pacientes hipertensos e/ou diabéticos a fim de suscitar intervenções diagnósticas e terapêuticas precoces que reduzam a morbimortalidade e os custos ao sistema de saúde com hospitalizações e terapias renais substitutivas e melhorem o prognóstico e a qualidade de vida desses indivíduos.

Em contrapartida o presente estudo também apresenta algumas limitações. Primeiro, por se tratar de um estudo transversal não podemos inferir causalidade a partir dos resultados, mas formular hipóteses que devem ser confirmadas com base em estudos longitudinais. Segundo, a amostra foi do tipo não probabilística uma vez que excluímos prontuários com dados incompletos e/ou ausentes. Terceiro, não foi possível padronizar a mensuração da albuminúria no exame de urina de 24h em virtude da dificuldade técnica com a coleta do exame pelos indivíduos e da variação nos métodos de análise empregados pelos laboratórios da Rede de Atenção em Saúde do município, motivo pelo qual esse parâmetro foi excluído das nossas investigações. Tendo em vista que a presença de albuminúria em amostra de 24h é um dos critérios para o diagnóstico de DRC segundo recomendado na última diretriz (KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2013), a prevalência de DRC pode ter sido subestimada. Por fim, não houve ajuste

para uso de hipouricemiantes como uma variável de confusão, o que pode ter subestimado os níveis plasmáticos de AU em pacientes com hiperuricemia.

4.6 Conclusão

Em conclusão, encontramos uma prevalência de 17% de DRC nos hipertensos e/ou diabéticos participantes do estudo, sendo que a elevação de 1 mg/dL de AU aumentou em 65% a chance do indivíduo apresentar DRC. Estudos longitudinais e ensaios clínicos randomizados devem ser realizados para confirmar a associação encontrada e definir o papel do AU na fisiopatologia da DRC. Se comprovado, o AU pode ser um instrumento acessível e útil na prevenção e manejo da DRC na APS.

4.7 Conflito de interesses

Os autores deste estudo declaram não haver conflitos de interesse

Referências

ALCALDE, P. R.; KIRSZTAJN, G. M. Gastos do Sistema Único de Saúde brasileiro com doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 122-129, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3918>. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbn/v40n2/2175-8239-jbn-3918.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

ALI, N. *et al.* Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: a study on Bangladeshi adults. **PLoS One**, San Francisco, v. 13, n. 11, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0206850. Disponível em: 10.1371/journal.pone.0206850. Acesso em: 24 nov. 2020.

ALQUDSI, M.; HIREMATH, S.; VELEZ, J. C. Q. Review - current opinion in cardiology hypertension in chronic kidney disease. **Current Opinion in Cardiology**, Philadelphia, v. 35, n. 4, p. 360-367, 2020. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000758. Disponível em: https://journals.lww.com/cocardiology/Abstract/2020/07000/Review___current_opinion_in_cardiology.10.aspx. Acesso em: 24 nov. 2020.

ALVES, L. F. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in a city of southeast Brazil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 126-134, 2017. DOI: <https://doi.org/10.59>

35/0101-2800.20170030. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbn/v39n2/0101-2800-jbn-39-02-0126.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

BARATA, R.; CARDOSO, F; PEREIRA, T. A. Hyperuricemia in chronic kidney disease: a role yet to be explained. **Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension**, Portugal, v. 34, n. 1, p. 30-35, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.32932/pjnh.2020.04.060>. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/nep/v34n1/v34n1a06.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

BARRETO, S. M. *et al.* Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. **Journal of Epidemiology & Community Health**, London, v. 70, n. 4, p. 380-389, 2016. Disponível em: <https://jech.bmj.com/content/70/4/380.info>. Acesso em: 24 nov. 2020.

BENG, H. *et al.* Socio-economic status influences chronic kidney disease prevalence in primary care: a community-based cross-sectional analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [s. l.], v. 30, p. 1010-1017, 2015. DOI: 10.1093/ndt/gfu408. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/30/6/1010/2324851>. Acesso em: 24 nov. 2020.

BONINO, B. *et al.* Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? **Journal of Nephrology**, [s. l.], v. 33, n. 4, p. 715-724, 2020. DOI: 10.1007/s40620-020-00702-7. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40620-020-00702-7>. Acesso em: 24 nov. 2020.

BRAGA, T. T.; FORESTO-NETO, O.; CAMARA, N. O. S. The role of uric acid in inflammasome-mediated kidney injury. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, London, v. 29, p. 423-431, 2020. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000619. Disponível em: https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/Abstract/2020/07000/The_role_of_uric_acid_in_inflammasome_mediated.11.aspx. Acesso em: 24 nov. 2020.

CAO, X.; WU, L.; CHEN, Z. The association between elevated serum uric acid level and an increased risk of renal function decline in a health checkup cohort in China. **International Urology and Nephrology**, Amsterdam, v. 50, n. 3, p. 517-525, 2018. DOI: 10.1007/s11255-017-1732-6. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11255-017-1732-6>. Acesso em: 24 nov. 2020.

COMINI, L. O. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in Brazilians with arterial hypertension and/or diabetes mellitus. **Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)**, Greenwich, v. 22, n. 9, p. 1666-1673, 2020. DOI: 10.1111/jch.13980. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jch.13980>. Acesso em: 24 nov. 2020.

CREWS, D. C.; BELLO, A. K.; SAADI, G. Editorial do dia mundial do rim 2019: impacto, acesso e disparidades na doença renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 1-9, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0224>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019000100001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 24 nov. 2020.

DUTRA, M. C. *et al.* Avaliação da função renal em idosos: um estudo de base populacional. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 297-303, 2014. DOI: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140043>. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/jbn/v36n3/en_0101-2800-jbn-36-03-0297.pdf. Acesso em: 24 nov. 2020.

FAN, S. *et al.* Hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy. **BMC Nephrology**, London, v. 20, n. 95, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1275-4>. Disponível em: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1275-4>. Acesso em: 24 nov. 2020.

FINN, W. F. Kidney disease and gout: the role of the innate immune system. **Open Urology and Nephrology Journal**, Hilversum, v. 9, supl. 1: M3, p. 12–21, 2016. DOI: 10.2174/1874303X01609010012. Disponível em: <https://benthamopen.com/contents/pdf/TOUNJ/TOUNJ-9-12.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

FOREMAN, K. *et al.* Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories using data from the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, London, v. 392, n. 10159, p. 2052-2090, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31694-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31694-5/fulltext). Acesso em: 24 nov. 2020.

GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**. London, v. 395, n. 10225, p. 709-733, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3) Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)30045-3/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)30045-3/fulltext). Acesso em: 24 nov. 2020.

GHADERIAN, S. B.; BELADI-MOUSA VI, S. S. The role of diabetes and hypertension in chronic kidney disease. **Journal of Renal Injury Prevention**, Iran, v. 3, n. 4, p. 109-110, 2014. DOI: 10.12861/jrip.2014.31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4301389/pdf/JRIP-3-109.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

GYURÁSZOVÁ, M. *et al.* Oxidative stress in the pathophysiology of kidney disease: implications for noninvasive monitoring and identification of biomarkers. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, New York, v. 2020, n. 5, p. 1-11, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/5478708>. Disponível em: <http://downloads.hindawi.com/journals/omcl/2020/5478708.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

HAN, T. *et al.* Temporal relationship between hyperuricemia and obesity, and its association with future risk of type 2 diabetes. **International Journal of Obesity**, London, v. 42, n. 7, p. 1336-1344, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0074-5>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41366-018-00745#:~:text=The%20results%20of%20this%20media%20tion,risk%20of%20type%20%20diabetes>. Acesso em: 24 nov. 2020.

JHA, V. *et al.* Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, London, v. 382, p. 260-72, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60687-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60687-X/fulltext). Acesso em: 24 nov. 2020.

JITRAKNATEE, J.; RUENGORN, C.; NOCHAIWONG, S. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease among type 2 diabetes patients: a cross-sectional study in primary care practice. **Science Reports**, London, v. 10, n. 6205, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63443-4>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-63443-4>. Acesso em: 24 nov. 2020.

JOHNSON, R. J. *et al.* Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 71, n. 6, p. 851-865, 2018. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272-6386\(18\)30087-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272-6386(18)30087-8). Acesso em: 24 nov. 2020.

JOOSTEN, L. A. B. *et al.* Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. **Nature Reviews Rheumatology**, New York, v. 16, n. 2, p. 75-86, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41584-019-0334-3>. Acesso em: 24 nov. 2020.

JUNG, S. W. *et al.* Uric acid and inflammation in kidney disease. **American Journal of Physiology. Renal Physiology**, Bethesda, v. 318, n. 6, p. F1327-F1340, 2020. DOI: 10.1152/ajprenal.00272.2019. Disponível em: https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajprenal.00272.2019?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrsref.org. Acesso em: 24 nov. 2020.

KANG, D. H. Hyperuricemia: a non-traditional risk factor for development and progression of chronic kidney disease? **Kidney Research and Clinical Practice**, Seoul, v. 31, n. 3, p. 129-131, 2012. DOI: 10.1016/j.krcp.2012.08.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716090/pdf/main.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

KAWASHIMA, M. *et al.* Association between asymptomatic hyperuricemia and new-onset chronic kidney disease in Japanese male workers: a long-term retrospective cohort study. **BMC Nephrology**, London, v. 12, n. 31, 2011. DOI: 10.1186/1471-2369-12-31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3146922/pdf/1471-2369-12-31.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney International Supplements**, New York, v. 3, n. 1, 2013. Disponível em: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Acesso em: 24 nov. 2020.

KOVESDY, C. P.; FURTH, S. L.; ZOCCALI, C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 1-10, 2017. DOI: 10.4102/phcfm.v9i1.1435. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5675922/pdf/PHCFM-9-1435.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

KU, E. *et al.* Hypertension in CKD core curriculum 2019. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, p. 1-12, 2019. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.12.044. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272-6386\(19\)30094-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272-6386(19)30094-0). Acesso em: 24 nov. 2020.

MALTA, D. C. *et al.* Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Rio de Janeiro, v. 22, supl. 2, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190010.supl.2>. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbepid/v22s2/1980-5497-rbepid-22-s2-e190010-supl-2.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

MARINHO, A. W. G. B. *et al.* Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n.3, p. 379-388, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201700030134>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2017005004103&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 24 nov. 2020.

MWASONGWE, S. E. *et al.* Relation of uric acid level to rapid kidney function decline and development of kidney disease: the Jackson heart study. **The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn)**, Greenwich, v. 20, n. 4, p. 775-783, 2018. DOI: 10.1111/jch.13239. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6022371/pdf/nih.ms936484.pdf>

NEVES, P. D. M. M. *et al.* Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década 2009-2018. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 191-200, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2019-0234>. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/jbn/v42n2/pt_2175-8239-jbn-2019-0234.pdf. Acesso em: 24 nov. 2020.

NICOLA, L.; MINUTOLO, R. Worldwide growing epidemic of CKD: fact or fiction? **Kidney International**, New York, v. 90, p. 482-484, 2016. DOI: 10.1016/j.kint.2016.05.001. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085-2538\(16\)30187-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085-2538(16)30187-9). Acesso em: 24 nov. 2020.

OBERMAYR, R. P. *et al.* Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 19, n. 12, p. 2407-2413, 2008. DOI: 10.1681/ASN.2008010080. Disponível em: <https://jasn.asnjournals.org/content/19/12/2407.long>. Acesso em: 24 nov. 2020.

PAN, J. *et al.* Mechanistic insights of soluble uric acid related kidney disease. **Current Medicinal Chemistry**, Sharjah, v. 27, n. 30, p. 5056-5066. 2020. DOI: 10.2174/0929867326666181211094421. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/168221/article>. Acesso em: 24 nov. 2020.

PINHO, N. A.; SILVA, G. V.; PIERIN, A. M. G. Prevalência e fatores associados à doença renal crônica em pacientes internados em um hospital universitário na cidade de São Paulo, SP, Brasil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 91-97, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbn/v37n1/0101-2800-jbn-37-01-0091.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

PONTICELLI, C.; PODESTÀ, M. A.; MORONI, G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease. **Kidney International**, [s.l.], v. 98, n. 5, p. 1149-1159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.056>. Disponível em: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30804-8/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30804-8/fulltext). Acesso em: 24 nov. 2020.

PRÉCOMA, D. B. *et al.* Atualização da diretriz de prevenção cardiovascular da sociedade brasileira de cardiologia 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 113, n. 4, p. 787-891, 2019. DOI: [10.5935/abc.20190204](https://doi.org/10.5935/abc.20190204). Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/abc/v113n4/pt_0066-782X-abc-113-04-0787.pdf. Acesso em: 24 nov. 2020.

SILVA JUNIOR, G. B. D. *et al.* Global costs attributed to chronic kidney disease: a systematic review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 64, n. 12, p. 1108-1116, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.64.12.1108>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302018001201108. Acesso em: 24 nov. 2020.

THOMÉ, F. S. *et al.* Inquérito brasileiro de diálise crônica 2017. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 208-214, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0178>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019000200208&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 24 nov. 2020.

UMANATH, K.; LEWIS, J. B. Update on diabetic nephropathy core curriculum 2018. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 71, n. 6, p. 884-895, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026>. Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(17\)31102-2/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(17)31102-2/fulltext). Acesso em: 24 nov. 2020.

YE, M. *et al.* The association between time-mean serum uric acid levels and the incidence of chronic kidney disease in the general population: a retrospective study. **BMC Nephrology**, London, v. 19, n. 1, p. 190, 2018. DOI: [10.1186/s12882-018-0982-6](https://doi.org/10.1186/s12882-018-0982-6). Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6069815/pdf/12882_2018_Article_982.pdf. Acesso em: 24 nov. 2020.

ZHANG, L. *et al.* The association between plasma uric acid and renal function decline in a chinese population based cohort. **Nephrology, dialysis, transplantation**, New York, v. 27, n. 5, p. 1836-1839, 2012. DOI: [10.1093/ndt/gfr597](https://doi.org/10.1093/ndt/gfr597). Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/27/5/1836/1842350>. Acesso em: 24 nov. 2020.

5 ARTIGO 2 - THE PARADOX OF URIC ACID IN THE INCIDENCE AND PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Danilo Lemes Naves Gonçalves¹; Luciana Saraiva da Silva²

¹ Faculty of Medicine, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. E-mail: danielong@hotmail.com

² PhD, Faculty of Medicine, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. E-mail: lucianassnut@gmail.com

Corresponding author:

Luciana Saraiva da Silva

1720, Pará Avenue, Block 2U, Campus Umuarama

Code postal: 38400-902

City: Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

Phone: +55 (34) 3225-8584

Email: lucianassnut@gmail.com

5.1 Abstract

Background: chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem. The function of uric acid (UA) in the genesis and evolution of CKD has motivated numerous studies, but the results remain inconclusive. We sought to conduct a systematic review and meta-analysis of cohort studies aiming to analyze the association of UA serum levels with the incidence and progression of CKD.

Methods: systematic review and meta-analysis study conducted from September to December 2019, following the PRISMA protocol. The databases used were Pubmed, Bireme and Web of Science for selecting cohort studies that addressed the progression and incidence of CKD. The inverse variance-weighted random effects model was used to generate a combined effect estimate, which was plot-represented by the forest plot. Heterogeneity was quantified using the I^2 statistic.

The publication bias was tested by funnel chart. The GRADE method was used to grade the quality of evidence for each outcome.

Results: the study included 18 CKD incidence studies and six CKD progression studies. There was a significant association between UA and the incidence of CKD (ES = 1.23 [95% CI = 1.14-1.31], $I^2 = 93.2\%$, $p = 0.000$], but there was no association with CKD progression (HR = 1.02 [95% CI = 0.97 - 1.08], $I^2 = 70.6\%$, $p = 0.005$]). The evidence quality grade was moderate.

Conclusion: high levels of UA were significantly associated with the incidence of CKD, but not associated with the progression of the already established disease.

Keywords: chronic kidney disease; uric acid; cohort; meta-analysis

5.2 Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem affecting more than 697 million people ¹. The prevalence of CKD has been increasing worldwide, with an annual increase of 8 to 16%, which is higher than the general population growth ^{2,3}.

In recent decades, the function of uric acid (UA) in the genesis and evolution of CKD has motivated numerous studies, but the results remain inconclusive due to the complex and bidirectional interaction between the change in UA levels and renal function, which hinders the isolation of the causal effect of UA in the progression of CKD ⁴⁻⁶. The coexistence of risk factors, such as hypertension and chronic inflammation ⁷⁻⁹ and pathophysiological peculiarities of CKD make it complex to define the role of UA.

UA is the final product of purine catabolism from exogenous sources, through diet, and endogenous, by cell degradation ¹⁰. The remnant of circulating UA accounts for more than half of the antioxidant potential of human blood ¹¹. However, when it is inside the cells, it exhibits a pro-oxidant behavior, stimulating the production of free radicals and pro-inflammatory cytokines, reducing the bioavailability of vasodilator substances and increasing vasoconstrictor substances such as angiotensin, which lead to oxidative stress, chronic inflammation and endothelial dysfunction, the tripod of the pathogenesis and progression of CKD ^{12,13}.

The growing interest in UA considerably increased the number of publications ¹⁴, and some prospective observational studies ¹⁵⁻¹⁷ and retrospective studies ¹⁸⁻²⁰ showed an association

between UA and incident or prevalent CKD, while other studies found no association ^{21,22}, evidencing the controversial role of UA in the incidence and progression of CKD.

Therefore, we performed a systematic review and meta-analysis of cohort studies to analyze the association of UA serum levels with the incidence and progression of CKD.

5.3 Materials and Methods

5.3.1 Protocol and register

Systematic review study conducted according to protocol registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), under identification number CRD42020142073, respecting the recommendations of the Cochrane Collaboration, reference for the preparation and publication of systematic reviews and meta-analyses. The results were presented according to recommendations proposed by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) ²³.

5.3.2 Search strategy

The identification and selection of the studies occurred from September to December 2019, completely independently by two researchers. The health databases consulted were: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), through the US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (Bireme) and Web of Science. The descriptors used in the search are indexed in the Medical Subject Headings (MeSH), which are: “Hyperuricemia”, “Uric Acid”, “Renal Insufficiency, Chronic”, “Kidney Diseases”, “Kidney Failure, Chronic”, “Chronic Kidney Disease”. The following combinations were used: “Hyperuricemia” or “Uric Acid” and “Renal Insufficiency, Chronic”; “Hyperuricemia” or “Uric Acid” and “Kidney Diseases”; “Hyperuricemia” or “Uric Acid” and “Kidney Failure, Chronic”; “Hyperuricemia” or “Uric Acid” and “Chronic Kidney Disease”. In order to contemplate the entire scientific production, the publication period was not delimited.

5.3.3 *Selection of studies*

Initially, the databases were searched and the duplicates of the studies between them were eliminated. Next, a refining was carried out to select the studies related to the theme addressed through the reading of titles and abstracts.

Studies with animals, children, adolescents, pregnant women and kidney transplant recipients, cross-sectional studies or control cases, studies addressing acute kidney disease and/or specific types of kidney disease were excluded (contrast-induced nephropathy or persistent post-treatment, renal failure after percutaneous coronary intervention, immunoglobulin A nephropathy, autosomal dominant polycystic kidney disease, lupus nephritis), studies on drug effectiveness, studies whose outcome was mortality and studies that assessed risk factors in general for progression of CKD (obesity dyslipidemia, diabetes, hypertension, etc.), whose focus was not to evaluate the role of uric acid.

Inclusion criteria were: longitudinal cohort studies that evaluated the role of uric acid in the progression and/or incidence of CKD. The selection of studies was performed with the help of the Endnote X8 software.

Since these are distinct measurements, the outcomes progression and incidence of CKD were presented separately. Progression was defined as decline in glomerular filtration rate (GFR) and/or end-stage renal failure, requiring renal replacement therapy. Incidence of CKD was defined as individuals who were free of CKD at baseline ($\text{GFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$), but experienced a decline in GFR to less than $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ during follow-up. The impact of uric acid on outcomes was described using odds ratio (OR) or hazard ratio (HR) effect measures.

5.3.4 *Data extraction*

The following data were extracted from the selected studies: author's name, date of publication (year), study design, characteristics of the studied population, GFR estimation equation, independent variable, main outcome, statistical model, adjustment for possible confounding factors in multivariate analyses and association estimates (OR or HR and 95% CI).

5.3.5 *Evidence quality analysis*

The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method ²⁴ was used to grade the evidence quality for each outcome. This instrument evaluates factors that may decrease (methodological limitations, inconsistency of results, inaccuracy, indirect evidence and publication bias) or increase (magnitude of the effect, dose-response gradient and reduction of confounding factors) the evidence quality.

The experimental studies start the evaluation with high quality (4 points), while the observational ones start with low quality (2 points). Therefore, for each factor present that can decrease the evidence quality, it is reduced from 1 to 2 points, according to the magnitude of the factor, while the presence of factors that increase the quality of the evidence adds from 1 to 2 points. Finally, the quality of the evidence is classified into four levels: high, moderate, low, very low. These levels represent confidence in estimating the effects presented.

5.3.6 *Statistical analyses*

Progression and incidence studies were analyzed separately. UA values were reported as quartiles, by an increase of 1mg/dL, hyperuricemia, or lower vs. higher values of UA. The meta-analysis was performed to combine the results. To gather OR and/or HR estimates from individual studies, we used a random effects model weighted by inverse variance. Heterogeneity was quantified using the I^2 statistic, which describes the proportion of total variation in the study estimates due to heterogeneity ²⁵.

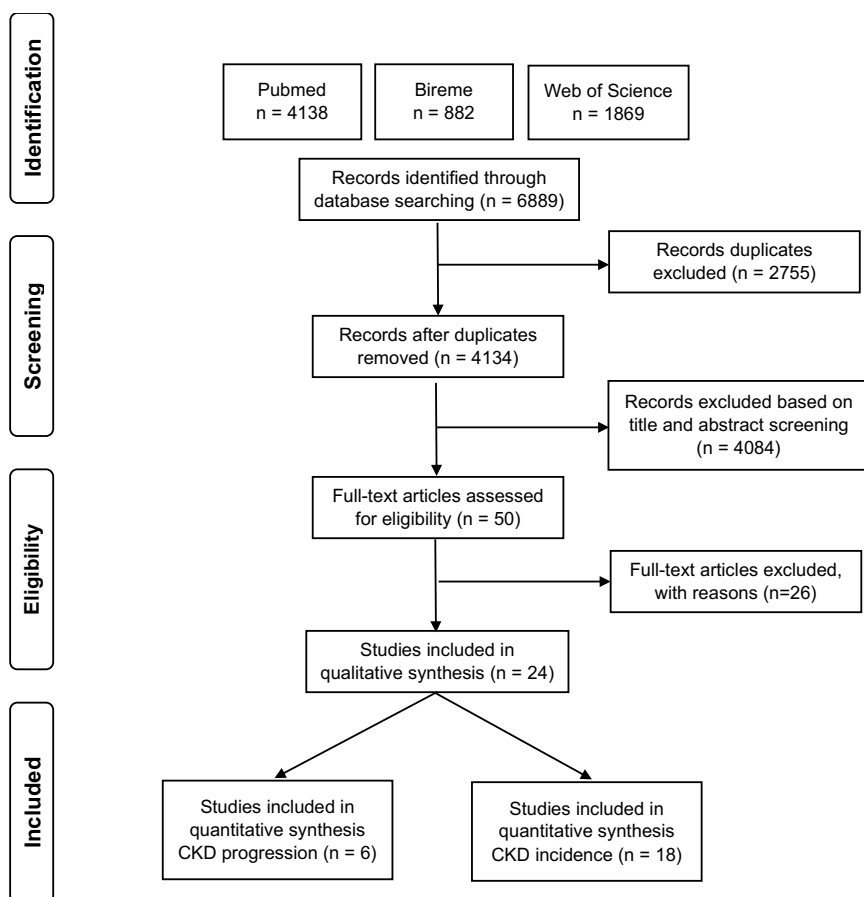
To investigate the source of heterogeneity observed in our meta-analysis, we performed subgroup analysis to evaluate the effect of some potential factors, including the measure of association (OR and HR) and the comparators used. The estimation of each study and the standard error (SE) generated a combined estimate, graphically represented by the forest plot. The publication bias was tested by funnel chart. Stata version 14 (StataCorp, TX, USA) was used for statistical analysis.

5.4 Results

5.4.1 Selection of studies

We identified 6889 publications at the electronic databases. After exclusion by duplicity, 4134 studies remained. In the paired selection through the screening by the titles and abstracts, 4084 more articles that did not fit our scope were eliminated. Among the 50 scientific papers selected for full reading, we excluded 26 that did not meet the eligibility criteria. Finally, 24 studies were included and stratified into two groups: six articles ^{5,21,26–29} on CKD progression and 18 articles ^{6,15,16,18,20,30–42} related to the incidence of CKD in the general population. Figure 1 represents the flowchart of identification and selection of articles for systematic review and meta-analysis.

Figure 1. Flowchart of the process of study selection.



5.4.2 *Characteristics of the studies*

Tables 1 and 2 summarize the characteristics of the 24 selected articles. All studies were longitudinal observational cohort studies, 18 prospective and six retrospective. Of the total, 14 studies were of Asian origin and 10 were conducted in Western countries between 2008 and 2018. In all, 412,238 participants were identified, 13,575 in progression studies and 398,663 in incidence studies. Regarding the confounding factors used in the adjustments of the analyzed studies, there was a diversity of variables: hypertension and/or blood pressure values; diabetes and/or related tests; dyslipidemia and/or lipidogram; use of medications (antihypertensive, diuretics, hypouricemic and lipid-lowering); proteinuria or albumin-creatinine ratio and GFR.

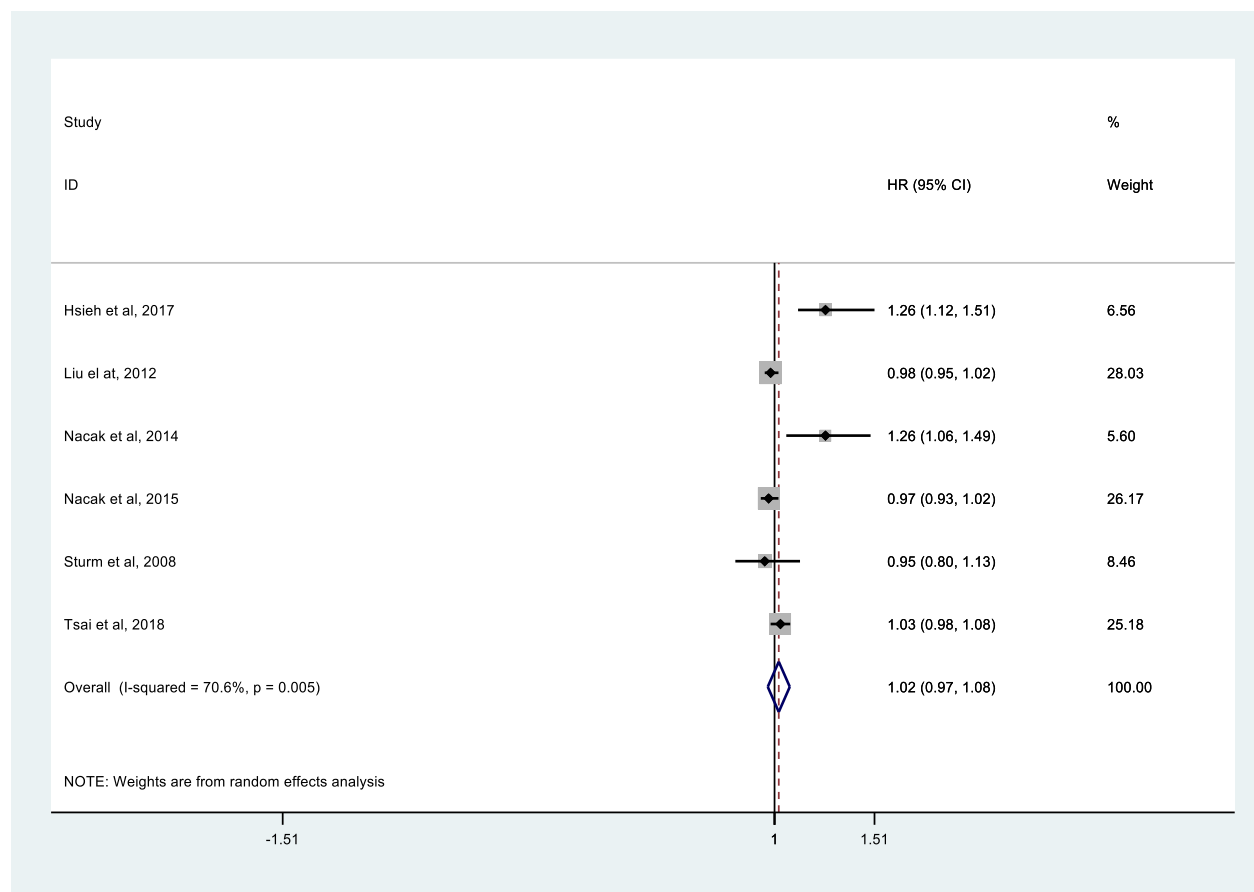
5.4.3 *Synthesis of the results*

5.4.3.1 UA serum levels and CKD progression

Among the six studies that evaluated the role of UA in the progression of CKD, four of them found no significant association^{5,21,28,29}. Liu²¹, who did not find a significant association, included a diversity of patients, but followed them for a short period, which may have hindered observing the initiation of renal replacement therapy, in addition, the variation of UA was not considered. In contrast, Hsieh¹⁷ with similar three-year follow-up found a positive association between elevated UA, rapid renal deterioration, and initiation of renal replacement therapy. In this case, the authors used the mean value of two UA measurements, which avoids underestimating its actual effect (which may fluctuate over time). Nevertheless, the authors recognize that UA can be only a biomarker of oxidative stress and not a causal agent¹⁷.

In the meta-analysis regarding CKD progression (Figure 2), the combined estimate of the association of UA serum levels and the evolution of CKD to more advanced stages was not significant (HR = 1.02 [95% CI = 0.97 - 1.08], Test $I^2 = 70.6\%$, $p = 0.005$). This result shows that the high levels of UA were not associated with the progression of CKD already established.

Figure 2. Forest-plot of the meta-analysis of cohort studies that investigated the association of UA serum levels in patients with CKD in stages III-IV and their progression to terminal CKD or early initiation of renal replacement therapy.



5.4.3.2 UA serum levels and CKD incidence

Among the 18 cohorts selected for evaluation of incident CKD, only one found no association with elevated UA levels⁴¹. Concerning the association measure, 11 articles used OR and seven used HR. The independent variable related to UA serum levels was not homogeneous in all studies. It is noteworthy that studies presenting the analysis by quartile or quintile showed a stronger association of UA with the incidence of CKD. In this sense, Obermayr¹⁵ contributed with a finding that the effect of UA levels on the risk for the development of kidney disease is linear up to about 6-7 mg/dL in women and 7-8 mg/dL in men, increasing rapidly from these points.

Among the studies that used HR, the combined estimate showed a 46% increase in the risk

of developing CKD with the elevation of UA serum levels (HR = 1.46 [95% CI = 1.16-1.76], Test $I^2 = 97.2\%$, $P = 0.000$). In the studies that adopted the OR, the high levels of UA increased by 14% the chance of the incidence of CKD (OR = 1.14 [95% CI = 1.08-1.21], test $I^2 = 70.7\%$, $p = 0.000$). Finally, in the total analysis, we also found a positive association (1.23 [95% CI = 1.14-1.31], Test $I^2 = 93.2\%$, $p = 0.000$), allowing the conclusion that the UA serum level is an independent risk factor for CKD incidence (Figure 3).

Figure 3. Forest-plot of the meta-analysis of cohort studies that investigated the association of UA serum levels and CKD incidence.

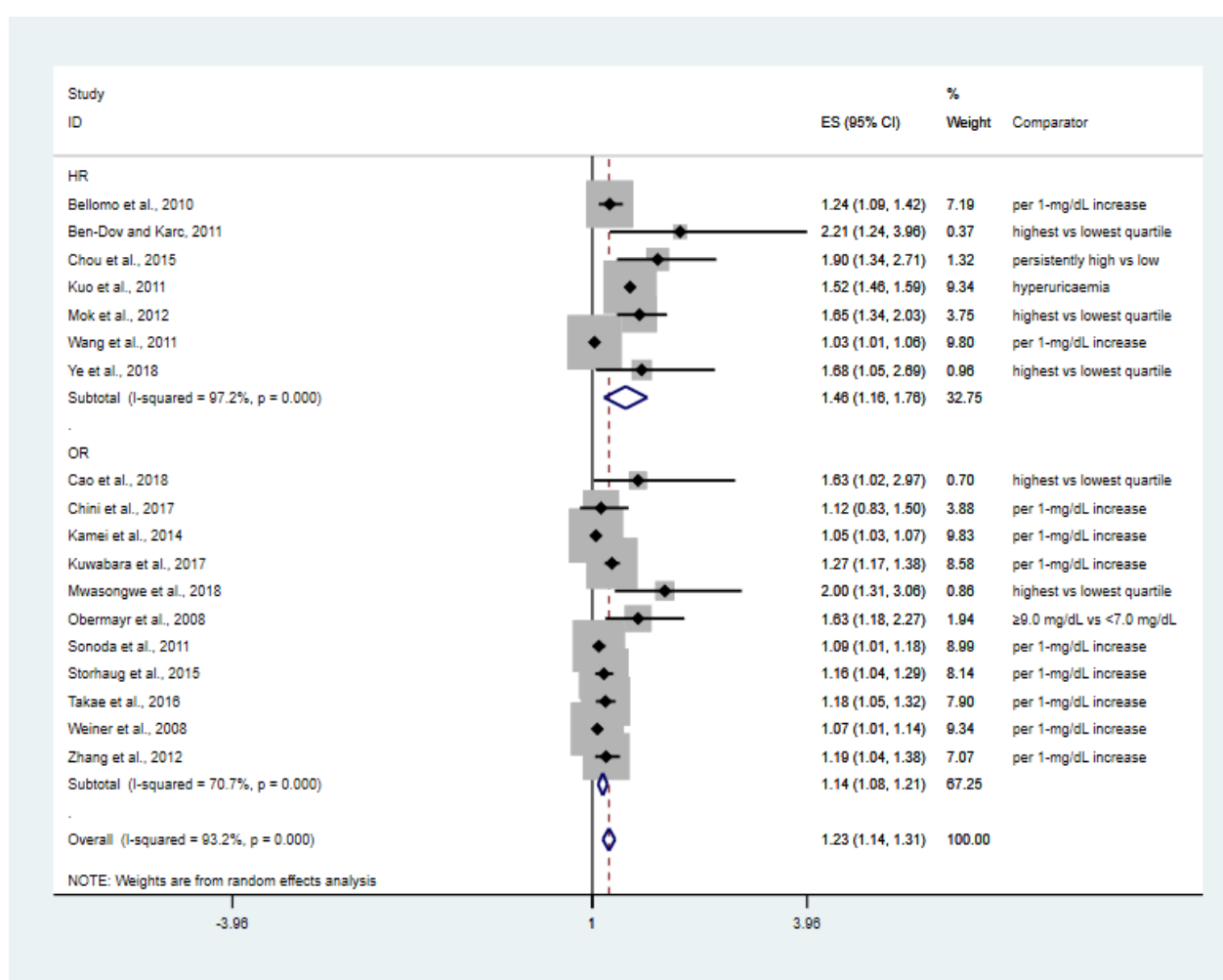


Table 1. Observational studies of the association between SUA level and CKD progression.

Author (year)	Cohort design (follow-up)	N (n cases), Population	eGFR equation	Independent variable	Outcome	Model	Adjustment	HR (CI 95%)
Hsieh et al (2017)	Retrospective (3.03 years)	2408 adults CKD stages 3-5 (n = 652 RRT), mean 65.7± 12.6 years, 56.9% ♂ CKD care program, CCH, Taiwan	MDRD	Baseline SUA (per 1 mg/dL increase)	RRT	Cox proportional hazards and logistic regression	gender, age, BMI, DM, HTN, CVD, gout, HbA1C, cholesterol, triglyceride, BUN, eGFR, GPT, sAlb, Ca x P, WBC count, Hb, proteinuria, diuretics, hypouricemic agents, erythropoiesis stimulating agents, ACEi, ARBs	1.26 (1.12-1.51)
Liu et al (2012)	Prospective (median 2.8-year)	3303 adults CKD stages 3-5, (n = 1080 RRT), mean age 63.5±13.5 years, 57.8% ♂ ICKD, Taiwan	MDRD	Baseline SUA (per 1 mg/dL increase)	RRT	Cox proportional hazards	age, sex, CVD, mean BP, BMI, HbA1C, cholesterol, smoking, CRP, eGFR, proteinuria, sAlb, Hb, bicarbonate, calcium, phosphate, ACEi, ARB, diuretics, gout, hypouricemic agent use.	0.98 (0.95-1.02)
Nacak et al (2014)	Prospective (median 14.9 months)	131 adults CKD stages IV-V (n = 71 RRT), ≥ 18 years (mean age 63.6±14.6 years), 68.7% ♂ PREPARE-2 study 2004-2011, Netherlands	MDRD	Baseline SUA (per 1 mg/dL increase)	Time to start of RRT (peritoneal dialysis or hemodialysis)	Cox proportional hazards	Age, sex, ethnicity, PKD, BMI, CVD, HTN, DM, protein restricted diet, SBP, LDL, cholesterol, proteinuria, diuretics, allopurinol.	1.26 (1.06-1.49)
Nacak et al (2015)	Prospective (median 28 months)	2466 adults, (n = 530 RRT), ≥ 18 years mean age 69.0 ± 13.6 years, and 65% ♂.SRR-CKD, 2005-2011, Sweden	MDRD	Baseline SUA (per 1 mg/dL increase)	Time to start of RRT.	Cox proportional hazards	age, sex, BMI, protein-restricted diet, diuretics, lipid-lowering medication, MAP, PRD, allopurinol use, DM, arrhythmia, CVD, IHD, HTN, pulmonary disease and CHF.	0.97 (0.93-1.02)
Sturm et al (2008)	Prospective (7 years [median 53 months (range 3–84 months)])	177 adults CKD stages I-V (n = 65 CKD progression), 18-65 years, MMKD Study, Germany and Austria.	Iohexol clearance technique	Baseline SUA (per 1 mg/dL increase)	CKD progression (doubling of baseline SCr and/or ESRD/RRT)	Cox proportional hazards	sex, age, eGFR, proteinuria	0.95 (0.80-1.13)
Tsai et al (2018)	Prospective 2003-2015 (13 years)	5090 adults CKD stages III-V (n = 948 ESRD) 20-90 years,. CMUH pre-ESRD program, China	MDRD	Baseline SUA (per 1 mg/dL increase)	CKD progression (ESRD)	Multivariate Cox regression	age, sex, BMI, smoking, alcohol intake, education, DM, HTN, CVD, primary CKD, baseline medication (including pentoxifylline, dipyridamole, anti-platelet agents, allopurinol, febuxostat, nezbrovarone, colchicine, sulfinpyrazone ACEIs, ARBs, trichlorethiazide, furosemide and other diuretics including spironolactone, amizide and indapamide), baseline eGFR, baseline SUA, eGFR trajectory.	1.03 (0.98-1.08)

Abbreviations: N: sample size; n: number of outcome cases; eGFR: estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m²); HR: Hazard ratio; CI: confidence interval; CKD: chronic kidney disease; ♂: male; CCH: Changhua Christian Hospital; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; SUA: serum uric acid level; RRT: renal replacement therapy; BMI: body mass index; DM: diabetes mellitus; HTN: hypertension; CVD: cardiovascular disease; HbA1C: glycated haemoglobin; BUN: blood urea nitrogen; GPT: glutamic-pyruvic transaminase; sAlb: serum albumin; WBC, white blood cell; Hb: hemoglobin; ACEi: angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs: angiotensin II receptor blockers; ICKD: Integrated CKD care program Kaohsiung for delaying Dialysis; BP: blood pressure; CRP: C-reactive protein; PREPARE-2: PRE-dialysis PATient REcord-2SRR-CKD; PKD: Polycystic kidney disease; SBP: systolic blood pressure; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; SRR-CKD: Swedish Renal Registry– Chronic Kidney Disease; MAP: mean arterial pressure; PRD: primary renal disease; IHD: interstitial heart disease; CHF: chronic heart failure; MMKD: Mild to Moderate Kidney Disease Study; SCr: serum creatinine; ESRD: end-stage renal disease; CMUH: China Medical University Hospital;

Table 2. Observational studies of the association between elevated SUA level and CKD incidence.

Author (year)	Cohort design (follow-up)	N (<i>n</i> new-onset CKD) Population	eGFR equation	Independent variable	Outcome	Model	Adjustment	OR, HR (CI 95%)
Kuwabara et al. (2017)	Retrospective 2004-2009 (5 years)	12578 adults non-CKD, (<i>n</i> = 3144 rapid eGFR decline (Q4), 30-85 years St. Luke's International Hospital, Japan	Japanese GFR equation	SUA levels (per 1-mg/dL increase)	Incident CKD (eGFR < 60)	Linear and logistic regression	age, gender, BMI, smoking, HTN, DM, dyslipidemia, abdominal circumference	OR 1.27 (1.17-1.38)
Obermayr et al. (2008)	Prospective (mean 7.4 ± 3.9 years)	21475 adults non-CKD, ♀: 20-84, ♂: 20-89 years VHS Project, Austria	MDRD	Elevated uric acid level (≥9.0 mg/dL) compared with the reference group (UA <7.0 mg/dL)	Incident CKD (eGFR < 60)	Logistic mixed-effect models	baseline eGFR, gender, age, antihypertensive drugs, metabolic syndrome (waist circumference, HDL-C, blood glucose, triglycerides, BP)	OR 1.63 (1.18-2.27)
Sonoda et al. (2011)	Prospective (median 1694 days)	7078 adults non-CKD, (<i>n</i> = 568 CKD), mean age 52.8±10.7 years. Health checkup program, Japan	Japanese GFR equation	SUA levels (per 1-mg/dL increase)	Incident CKD (eGFR < 60)	Multiple logistic regression	BMI, SBP, HDL, LDL, Hb, smoking	OR 1.09 (1.01-1.18)
Cao et al. (2018)	Prospective (mean 52.8 months)	6495 adults non-CKD, (<i>n</i> = 372 CKD), 35–74 years. Health Management Center of the Third Xiangya Hospital Checkup, China	Two-level CKD-EPI formula	Q4 vs Q1 SUA	Incident CKD (eGFR < 60 or positive proteinuria)	Multivariate logistic regression	age, BMI, DM, HTN, alcohol intake, SBP, total cholesterol, eGFR, and previous use of ARBs	OR 1.63 (1.02-2.97)
Chini et al. (2017)	Retrospective 2008-2014 (mean 5.05 ± 1.05 years)	1094 adults non-CKD, (<i>n</i> = 44 CKD), mean age 48.7 ± 8.8 years, Eletric company's annual medical checkup, Brazil	CKD-EPI	SUA levels (per 1-mg/dL increase)	Incident CKD (eGFR < 60)	Multivariate logistic regression	-	OR 1.12 (0.83-1.5)
Kamei et al. (2014)	Prospective 2008-2010 (2 years)	141514 adults non-CKD, (<i>n</i> = 9169 CKD), 29–74 years (mean age 63.3 years), annual SHCG, Japan	Japanese GFR equation	SUA levels (per 1-mg/dL increase)	Incident CKD (eGFR < 60)	Multivariate logistic regression	gender, age, obesity, HTN, DM, dyslipidemia, smoking, alcohol intake, eGFR, proteinuria.	OR 1.05 (1.03-1.07)

Table 2. Observational studies of the association between elevated SUA and CKD incidence (continued).

Author (year)	Cohort design (follow-up)	N (<i>n</i> new-onset CKD) Population	eGFR equation	Independent variable	Outcome	Model	Adjustment	OR, HR (CI 95%)
Storhaug et al. (2015)	Prospective (7 and 13 years)	2637 adults (2215 non-CKD), 25-74 years (mean age 56±9 years), Tromsø Study, Norway	CKD-EPI	SUA levels (per 1-mg/dL increase)	RD (ACR ≥ 1.13 mg/mmol and/or eGFR < 60)	Logistic regression	SBP, BMI, cholesterol, current smoking; physical activity, antihypertensive drugs included diuretics, DM, myocardial infarction and/or stroke, change in SBP, starting antihypertensive treatment, cessation of smoking or becoming physically active during observation, baseline eGFR.	OR 1.16 (1.04-1.29)
Takae et al. (2016)	Prospective (5 years)	2059 adults non-CKD, (n = 396), ≥ 40 years, Hisayama Study, Japan	CKD equation with a Japanese coefficient	SUA levels (per 1-mg/dL increase)	Incident CKD (eGFR <60 or U-ACR ≥30 mg/g)	Logistic regression	age, sex, SBP, antihypertensive agents use, DM, HDL-C, BMI, total cholesterol, Hb, uric acid-lowering agents use, UACR, CRP, baseline eGFR, smoking, alcohol intake, regular exercise.	OR 1.18 (1.05-1.32)
Weiner et al. (2008)	Prospective (mean 8.5 ± 0.9 years)	13338 adults non-CKD, (n = 1014 CKD), mean age 57.4 ± 9.0 years, ♀ (56.6%) ARIC and CHS, USA	MDRD	SUA levels (per 1-mg/dL increase)	Incident CKD (eGFR decrease ≥15 or eGFR <60 or SCr increase ≥0.4 where baseline SCr <1.4 [♂] or <1.2 [♀])	Logistic regression	age, gender, race, DM, SBP, HTN, CVD, LVH, smoking, alcohol use, education, lipids, diuretic, sAlb, Hct, baseline kidney function and cohort, diuretics	OR 1.07 (1.01-1.14)
Zhang et al. (2012)	Prospective (4 years)	1410 adults non-CKD, (n = 168 renal function decline), mean age 59.1 ± 9.4 years, 48.5% ♂, urban district of Beijing, China	modified MDRD for Chinese patients with CKD	SUA levels (per 1-mg/dL increase)	Renal function decline (baseline eGFR <90 and ↓eGFR ≥20% in 4 years of follow-up; and/or ↓eGFR ≥20% during 4 years of follow-up and eGFR <60 at the 2nd visit)	Logistic regression	age, sex, BMI, current smoking, HTN, DM, sAlb, baseline eGFR	OR 1.19 (1.04-1.38)
Mwasongwe et al. (2018)	Prospective (median: 8.1 years)	3702 adults african american (3556 non-CKD), (n = 268 CKD) 21-94 years, mean age 55.25 ± 12.40 years, 64.5% ♀, JHS, USA	CKD-EPI	Quartile of SUA	Incident CKD (eGFR < 60 with a ≥ 25% decline in eGFR between baseline and exam 3 (2009-2013))	Logistic regression	age, sex, BMI, eGFR, gout medications, loop diuretics, thiazide diuretics, potassium-sparing diuretics, antihyperlipidemics, DM, total cholesterol, CRP, UACR.	OR 2.0 (1.31-3.06)

Table 2. Observational studies of the association between elevated SUA level and CKD incidence (continued)

Author (year)	Cohort design (follow-up)	N (<i>n</i> new-onset CKD) Population	eGFR equation	Independent variable	Outcome	Model	Adjustment	OR, HR (CI 95%)
Ben-Dov e Karc (2011)	Prospective (24–28 years)	2449 adults non-CKD (1470 ♂ [n = 87 CKD] 979 ♀ [n = 22 CKD]), 35–78 years, Jerusalem LRC	MDRD or CKD-EPI	Quintiles of SUA: Q5 (♂ > 6.5 mg/dL or ♀ > 5.3 mg/dL) Q5 vs Q1-4 SUA	incident CKD (defined by hospital discharge records)	Cox proportional hazards and logistic regression	glucose, smoking, globulins, birth origin (Israel, Europe, Asia, North Africa), cholesterol, proteinuria, LDL-C, DM medication, protein and alcohol consumption, SBP DBP, Hct age, secular education level (years), birth origin (three dummy variables), protein and alcohol consumption, smoking, diabetes medication status (DM med), BMI, triceps skinfold thickness, systolic and diastolic blood pressure, hematocrit, creatinine, globulins, serum AST, thyroxine, bilirubin, fasting glucose (ln), total cholesterol, triglycerides (ln), LDL-C, HDL-C and very low-density lipoprotein cholesterol, urine protein (stick) and sampling scheme dummy variable	HR 2.21 (1.24-3.96)
Chou et al (2015)	Prospective 2002-2007 (mean 5.18 years)	3605 adults non-CKD, (n = 233 CKD) 39.52 ± 14.63 years; 45.6% ♂ TwSHHH I-II, Taiwan	CKD-EPI	Persistently (high vs low) SUA level	incident CKD (eGFR < 60 or proteinuria ≥ 2+)	Cox proportional hazards	sex, age, HTN status, BMI, total cholesterol, triglycerides, FPG, and eGFR	HR 1.9 (1.34-2.71)
Kuo et al (2011)	Retrospective 1996-2008 (12 years)	63785 adults non-CKD (n = 7964 CKD), mean age 50.0 ± 14.9 years, Chang Gung Medical Foundation, Taiwan	MDRD	Hyperuricemia (♂ > 7.7, ♀ > 6.6) HU vs NU group	incident CKD (eGFR < 60)	Cox proportional hazards	age, sex, DM, HTN, baseline eGFR, hypercholesterolemia, azotemia, hyperglycemia	HR 1.52 (1.46-1.59)
Mok et al (2012)	Prospective 1994-2004 (10.2-year)	14939 adults non-CKD, (8685 ♂ [n = 438 CKD] 6254 ♀ [n = 328 CKD]), 20–84 years, Severance Health Promotion Center, Korea	MDRD	Quartiles of SUA: Q4 (♂ ≥ 6.6 mg/dL or ♀ ≥ 4.6 mg/dL) Q4 vs Q1 SUA	incident CKD (eGFR < 60)	Cox proportional hazards	age, smoking status, alcohol consumption, exercise, BMI, HTN, DM, dyslipidemia (cholesterol).	HR 1.65 (1.34-2.03) ♂: 2.10 (1.60 – 2.90) ♀: 1.30 (1.00 – 1.80)

Table 2. Observational studies of the association between elevated SUA level and CKD incidence (continued).

Author (year)	Cohort design (follow-up)	N (n new-onset CKD) Population	eGFR equation	Independent variable	Outcome	Model	Adjustment	OR, HR (CI 95%)
Bellomo et al (2010)	Prospective (5 years)	900 adults non-CKD (153 ♂ [n = 10 CKD*] 747 ♀ [n = 1 CKD*]), 20-65 years, blood donors at a hospital transfusion center, Italy	CKD-EPI	SUA levels (per 1-mg/dL increase)	eGFR decrease >10	Cox proportional hazards	age, sex, BMI, blood glucose level, mean BP, UACR, total cholesterol level, baseline eGFR, triglycerides,	HR 1.24 (1.09-1.42)
Wang et al (2011)	Retrospective 1997 and 2004 (mean 3.5 years)	94 422 adults non-CKD (n=3683 CKD), ≥ 20 years (age range 20.00-93.72 years), 50.4% ♂, MJLPD, Taiwan	MDRD and CKD-EPI	SUA levels (per 1-mg/dL increase)	incident CKD (eGFR < 60)	Cox proportional hazards	age, sex, BMI, education, alcohol, smoking, exercise, triglyceride, total cholesterol, LDL-c, HDL-c, sAlb, CRP, GGT, SUN, eGFR, proteinuria, medical/family history (HTN, DM), medications (allopurinol, antihyperlipidemic drug, Chinese herbal medicine), SBP, DBP, FPG	HR 1.03 (1.01-1.06)
Ye et al (2018)	Retrospective 2011-2016 (6 years)	5183 adults non-CKD (3176 ♂ [n = 139 CKD] 2007 ♀ [n = 88 CKD]), 25-85 years, Zhejiang Province People's Hospital check-up, China	modified MDRD for Chinese patients with CKD	Quartiles of the time-mean SUA: Q4 (>6.5 mg/dL Q1 (≤ 4.5mg/dL) Q4 vs Q1 SUA	incident CKD (eGFR < 60)	Cox proportional hazards	age, sex, BMI, SBP, DBP, Total cholesterol, baseline eGFR, FPG, Hyperuricemia, HTN, DM.	HR 1.68 (1.05-2.69)

Abbreviations: N: sample size; n: number of outcomes ; eGFR: estimated glomerular filtration rate (em ml/min/1.73 m²); OR: odds ratio; HR: Hazard ratio; CI: confidence interval; CKD: chronic kidney disease; SUA: serum uric acid level; BMI: body mass index; HTN: hypertension; DM: diabetes mellitus; ♂: male; ♀: female; VHS Project: Vienna Health Screening Project; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; UA: uric acid; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; BP: blood pressure; SUA: serum uric acid; SBP: systolic blood pressure; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; Hb: hemoglobin; CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology; Q4: 4th quartile of uric acid level; vs: versus; Q1: 1st quartile of uric acid level; SHCG Specific Health Check and Guidance; RD: renal dysfunction; ACR: albumin-creatinine ratio; UACR: urine albumin-creatinine ratio; CRP: C-reactive protein; ARIC: Atherosclerosis Risk in the Community; CHS: Cardiovascular Health Study; USA: United States of America; SCr: serum creatinine; CVD: cardiovascular disease; LVH: left ventricular hypertrophy; ; sAlb: serum albumin; Hct: hematocrit; JHS: Jackson Heart Study; Jerusalem LRC: Jerusalem Lipid Research Clinic; Q5: 5th quintile of uric acid level; DBP: diastolic blood pressure; Hct: hematocrit; AST: alanine aminotransferase; TwSHHH: Taiwanese Survey on Prevalence of Hypertension, Hyperglycemia, and Hyperlipidemia; FPG: fasting plasma glucose; HU: hyperuricemic; NU: normouricemic; MJLPD: Taiwan MJ Longitudinal health-checkup-based Population Database; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase; SUN: serum urea nitrogen.

5.4.4 Evidence quality analysis

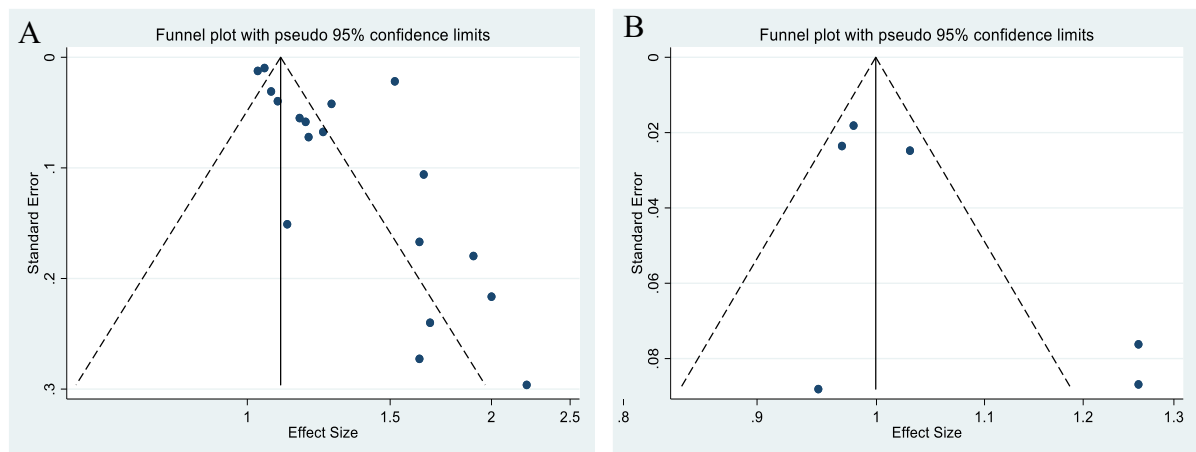
To grade the evidence quality, we used the different factors established by the GRADE. Regarding indirect evidence, although the studies presented some methodological limitations, such as: different follow-up times and different definitions for the independent variable (hyperuricemia, UA levels, UA fluctuation, 1 mg/dL of basal UA increase), for the final outcome (TFG < 60, decline of TFG, rapid decline of GFR, time of onset of renal replacement therapy) and different equations for the estimation of GFR (MDRD, CKD-EPI, Cockcroft-Gault, Japanese equation, equation based on insulin clearance, iohexol technique), all studies answered the same research question and used the same population of interest (stages 3 to 5 CKD patients for progression and patients with GFR > 60 for incidence).

In relation to inconsistency, heterogeneity of 70.6% was found in the outcome of progression and 93.2% in the outcome of the incidence. Nevertheless, most studies showed similarities in the effect estimates. Only two studies ^{17,28}, with the lowest weights, presented different directions of effects for progression, while all studies presented directions of similar effects for incidence.

Regarding inaccuracy, the studies presented relatively large sample size and the confidence intervals are similar and narrow.

Regarding the publication bias, we searched the main health databases, without delimiting time and publication language. Nevertheless, the funnel graph of CKD incidence studies (Figure 4) suggests publication bias, and the lower precision studies are concentrated only on the right side.

Figure 4. A. Funnel plot of the studies that assessed the association between UA and CKD incidence. B. Funnel plot of the studies that assessed the association between UA and CKD progression.



In relation to the factors that can increase the evidence quality, the results did not present a high magnitude of effect, based on the GRADE recommendation ($RR > 2.0$ or $RR < 0.5$). Nevertheless, the studies showed a dose-response gradient, and the increase in UA increased the progression and incidence of CKD, i.e., there was an increase in the effect associated with an increase in exposure, increasing the evidence quality. In addition, all studies considered confounding factors important in the analysis. The confounders decreased the observed effect but did not nullify the association of UA with CKD in the incidence, increasing the evidence quality.

Therefore, we conclude that there is moderate confidence in the estimated effect for the two outcomes (Table 3), and future studies may modify the confidence in the effect estimate and may even modify the estimate.

Table 3. Summary of the evidence quality analysis, according to the GRADE method.

Outcomes	N. of participants (N. studies)	Evidence quality (GRADE)	Effect measure (95% CI)
CKD progression	13,575 (6 studies)	Moderate ⊕⊕⊕⊖	HR = 1.02 (0.97 - 1.08)
CKD incidence	398,663 (18 studies)	Moderate ⊕⊕⊕⊖	SE = 1.23 (1.14 - 1.31)

5.5 Discussion

The present study revealed that high levels of UA increased the risk of incidence of CKD by 23%. On the other hand, there was no association between UA and progression of CKD to the end-stage or entry into renal replacement therapy.

The definition of the role of UA is still complex, especially due to the coexistence of risk factors such as hypertension, chronic inflammation and pathophysiological peculiarities of CKD. Recent studies have shown that soluble UA exhibits a behavioral duality acting as pro-oxidant within the cell and antioxidant in the extracellular environment ^{10,43,44}.

In relation to the pro-oxidant effect, The UA stimulates the generation of reactive oxygen species culminating in oxidative stress and mitochondrial damage, endothelial dysfunction with activation of the renal-angiotensin-aldosterone system, reduction of nitric oxide bioavailability and afferent arteriopathy ⁴⁵⁻⁴⁷. Furthermore, UA induces the activation of dependent or independent pathways of NLRP3 inflammasome with release of pro-

inflammatory cytokines (IL1 β and IL18), necro-inflammation and interstitial fibrosis ⁴⁸. Such pathophysiological mechanisms may justify the role of UA in the incidence of CKD.

On the other hand, not finding an association of UA in the more advanced stages of CKD, when renal deterioration is already clinically manifested, indicates a probable secondary role of UA, whose elevation would be more a consequence of glomerular clearance failure ⁴⁹ and tubular secretion than a cause *per se*. In fact, a retrospective cohort of 1,676 patients with CKD in stages 3 and 4 suggested an indirect, i.e., non-causal association between elevated UA and renal decline for end-stage CKD, since the reducing treatment of UA did not improve the outcome ⁵⁰. Another prospective cohort, CKD-REIN, which gathered 3033 stages 3 to 5 CKD patients found an association between hyperuricemia and progression to RRT or mortality (adjusted HR = 1.16 [95% CI = 1.07-1.26]) but decreased strength when adjustment was made for eTFG trajectory (adjusted HR = 1.06 [95% CI = 0.98-1.16]) indicating the need for a better understanding of the relationship between UA and renal clearance variation ⁵¹.

A meta-analysis conducted with 15 cohorts had already demonstrated that the level of UA is an independent risk factor for incident CKD in middle-aged adults ⁵². Recently, a Japanese retrospective cohort with 5,507 adults followed-up for an average period of 4.6 years found a positive association of hyperuricemia (≥ 7 mg/dL) with the incidence of CKD (adjusted HR = 1.58 [95% CI = 1.21-2.07]), but with no effect on its progression (adjusted HR = 1.08 [95% CI = 0.73-1.59]) ⁵³, corroborating the results of our review and meta-analysis. Jalal ⁵⁴ reviewed observational and interventional studies on the potential effect of UA reduction therapy on the prevention of the incidence and progression of CKD and concluded that UA participates in inflammation and evolution of CKD. The authors acknowledge, however, that such conclusions are controversial because they are based on small studies and without placebo group. In contrast, Bonino ⁵⁵ mentions that interventions (such as urate reduction therapy) may not be efficient when the progression of kidney disease is already established.

A newly published double-blind, placebo-controlled, multicenter randomized trial ⁵⁶ followed 363 adults with stages 3 or 4 CKD for 2 years to assess the possible attenuation of disease progression by using allopurinol. Despite the authors' care to involve patients at increased risk of progression of kidney disease in order to amplify some potential influence of allopurinol on the functional decline of the kidney, they concluded that there was no statistical difference between using (-3.33 ml/min/1.73m² per year [95% CI = -4.11 to -2.55]) or not using (-3.23 ml/min/1.73 m² per year [95% CI = -3.98 to -2.47]) the hypouricemiant. Therefore, the results did not show a causal relationship of the serum UA in the progression of CKD.

Another clinical trial with the same design ⁵⁷ was conducted to evaluate the effect of UA reduction therapy on the decrease in GFR in 530 type 1 diabetic adult patients with diabetic nephropathy in the early stages (mild-moderate). As a result, the use of allopurinol again was not beneficial to prevent the progression of pre-existing kidney disease, with a difference of 0.001 ml/min/1.73m² (95% CI = -1.9 to 1.9; p=0.99) in GFR in relation to the placebo group, which corroborates the findings of the present study.

Finally, we highlight that this systematic review and meta-analysis has strengths. First, it is one of the first studies to gather evidence from observational studies in the search for an association of UA serum levels, not only with the incidence of CKD, but also with its progression to terminal stages, thus contemplating all stages of CKD. Secondly, it presents a view of UA as a fruitful predictor of incident CKD, but of low accuracy when there has already been clinical deterioration for advanced stages. Finally, it provides moderate quality subsidies and encourages future researches related to the use of UA reduction therapies in cases of hyperuricemia for preventing CKD in at-risk populations.

However, some limitations should also be considered. First, the studies presented heterogeneous sample sizes, reflecting on the weight or importance of each study within the scope of the evidence, which was minimized with the use of appropriate statistical tests in the meta-analysis. Secondly, different definitions were observed for both the independent variable (hyperuricemia, UA levels, UA fluctuation, 1 mg/dL of basal UA increase) and for the final outcome (GFR < 60, decline in GFR, rapid decline of GFR). Thirdly, different forms of GFR estimation (MDRD, CKD-EPI, Cockcroft-Gault, Japanese equation, equation based on insulin clearance, iohexol technique) were adopted. Finally, some important confounding variables were not present in all studies, e.g., gout, basal GFR, dietary components, use of hypouricemiant, which interferes in the UA metabolism and may under or overestimate the results.

In conclusion, the present study provides evidence that high levels of UA may be associated with the incidence of CKD but are not related to disease progression when it is already established. As it is found at increased levels in the early stages of CKD, UA seems to be implicated in the genesis of kidney disease and not in its evolution.

5.6 Conflict of interest statement

The authors declare that they have no competing interests.

5.7 Authors' contributions

DLNG and LSS participated in the design of the study, the analysis and interpretation of data, the drafting the article and approved the final manuscript.

5.8 Funding

No financial disclosures were reported by the authors of this paper.

References

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-733. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-272. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X
3. De Nicola L, Minutolo R. Worldwide growing epidemic of CKD: fact or fiction? *Kidney Int*. 2016;90(3):482-484. doi:10.1016/j.kint.2016.05.001
4. Bellomo G. Uric acid and chronic kidney disease: A time to act? *World J Nephrol*. 2013;2(2):17–25. doi:10.5527/wjn.v2.i2.17
5. Tsai CW, Chiu HT, Huang HC, Ting IW, Yeh HC, Kuo CC. Uric acid predicts adverse outcomes in chronic kidney disease: A novel insight from trajectory analyses. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):231-241. doi:10.1093/ndt/gfx297
6. Chou YC, Kuan JC, Yang T, et al. Elevated uric acid level as a significant predictor of chronic kidney disease: a cohort study with repeated measurements. *J Nephrol*. 2015;28(4):457-462. doi:10.1007/s40620-014-0158-9
7. Shi Y. Caught red-handed: Uric acid is an agent of inflammation. *J Clin Invest*. 2010;120(6):1809-1811. doi:10.1172/JCI43132
8. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric Acid and Long-term Outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):796-803. doi:10.1053/j.ajkd.2008.12.021
9. Mazzali M, Kanbay M, Segal MS, et al. Uric acid and hypertension: Cause or effect? *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(2):108-117. doi:10.1007/s11926-010-0094-1
10. Kang DH, Ha SK. Uric acid puzzle: Dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press*. 2014;12(1):1-6. doi:10.5049/EBP.2014.12.1.1

11. Barata R, Cardoso F, Pereira T. Hyperuricemia in Chronic Kidney Disease: a role yet to be explained. *Port J Nephrol Hypertens*. 2020;34(1):30-35. doi:10.32932/pjnh.2020.04.060
12. Gyurászová M, Gurecká R, Bábičková J, Tóthová Ľ. Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers. *Oxid Med Cell Longev*. 2020. doi:10.1155/2020/5478708
13. 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. doi:10.1093/ndt/gft029
14. Rudan D, Polašek O, Kolčić I, Rudan I. Uric acid: The past decade. *Croat Med J*. 2010;51(1):1-6. doi:10.3325/cmj.2010.51.1
15. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(12):2407-2413. doi:10.1681/ASN.2008010080
16. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1204-1211. doi:10.1681/ASN.2007101075
17. Hsieh YP, Chang CC, Yang Y, Wen YK, Chiu PF, Lin CC. The role of uric acid in chronic kidney disease patients. *Nephrology*. 2017;22(6):441-448. doi:10.1111/nep.12679
18. Kuo CF, Luo SF, See LC, et al. Hyperuricaemia and accelerated reduction in renal function. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(2):116-121. doi:10.3109/03009742.2010.507218
19. Kawashima M, Wada K, Ohta H, Terawaki H, Aizawa Y. Association between asymptomatic hyperuricemia and new-onset chronic kidney disease in Japanese male workers: A long-term retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2011;12(1):31. doi:10.1186/1471-2369-12-31
20. Wang S, Shu Z, Tao Q, Yu C, Zhan S, Li L. Uric acid and incident chronic kidney disease in a large health check-up population in Taiwan. *Nephrology*. 2011;16(8):767-776. doi:10.1111/j.1440-1797.2011.01513.x
21. Liu WC, Hung CC, Chen SC, et al. Association of Hyperuricemia with renal outcomes, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(4):541-548. doi:10.2215/CJN.09420911
22. Yü TF, Berger L. Impaired renal function in gout. Its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. *Am J Med*. 1982;72(1):95-100. doi:10.1016/0002-9343(82)90593-9
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*.

- 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
24. Oxman AD. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Br Med J*. 2004;328(7454):1490-1494. doi:10.1136/bmj.328.7454.1490
 25. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br Med J*. 2003;327(7414):557-560. doi:10.1136/bmj.327.7414.557
 26. Hsieh Y-P, Chang C-C, Yang Y, Wen Y-K, Chiu P-F, Lin C-C. The role of uric acid in chronic kidney disease patients. *Nephrology*. 2017;22(6):441-448. doi:10.1111/nep.12679
 27. Nacak H, Van Diepen M, De Goeij MCM, Rotmans JJ, Dekker FW. Uric acid: Association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients. *BMC Nephrol*. 2014;15(1):91. doi:10.1186/1471-2369-15-91
 28. Nacak H, Van Diepen M, Qureshi AR, 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*. 2015;30(12):2039-2045. doi:10.1093/ndt/gfv225
 29. 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. *Exp Gerontol*. 2008;43(4):347-352. doi:10.1016/j.exger.2008.01.006
 30. Storhaug HM, Toft I, Norvik JV, et al. Uric acid is associated with microalbuminuria and decreased glomerular filtration rate in the general population during 7 and 13 years of follow-up: The Tromsø Study. *BMC Nephrol*. 2015;16(1):210. doi:10.1186/s12882-015-0207-1
 31. Takae K, Nagata M, Hata J, et al. Serum uric acid as a risk factor for chronic kidney disease in a Japanese community-the hisayama study. *Circ J*. 2016;80(8):1857-1862. doi:10.1253/circj.CJ-16-0030
 32. Zhang L, Wang F, Wang X, Liu L, Wang H. The association between plasma uric acid and renal function decline in a Chinese population-based cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1836-1839. doi:10.1093/ndt/gfr597
 33. Mwasongwe SE, Fülöp T, Katz R, et al. Relation of uric acid level to rapid kidney function decline and development of kidney disease: The Jackson Heart Study. *J Clin Hypertens*. 2018;20(4):775-783. doi:10.1111/jch.13239
 34. Ben-Dov IZ, Kark JD. Serum uric acid is a GFR-independent long-term predictor of acute and chronic renal insufficiency: The Jerusalem Lipid Research Clinic cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2558-2566. doi:10.1093/ndt/gfq740
 35. Mok Y, Lee SJ, Kim MS, Cui W, Moon YM, Jee SH. Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study. *Nephrol Dial Transplant*.

- 2012;27(5):1831-1835. doi:10.1093/ndt/gfr530
36. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(2):264-272. doi:10.1053/j.ajkd.2010.01.019
 37. Ye M, Hu K, Jin J, Wu D, Hu P, He Q. The association between time-mean serum uric acid levels and the incidence of chronic kidney disease in the general population: A retrospective study. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):190. doi:10.1186/s12882-018-0982-6
 38. Kuwabara M, Bjornstad P, Hisatome I, et al. Elevated Serum Uric Acid Level Predicts Rapid Decline in Kidney Function. *Am J Nephrol*. 2017;45(4):330-337. doi:10.1159/000464260
 39. Sonoda H, Takase H, Dohi Y, Kimura G. Uric Acid Levels Predict Future Development of Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2011;33(4):352-357. doi:10.1159/000326848
 40. Cao X, Wu L, Chen Z. The association between elevated serum uric acid level and an increased risk of renal function decline in a health checkup cohort in China. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(3):517-525. doi:10.1007/s11255-017-1732-6
 41. Chini LSN, Assis LIS, Lugon JR. Relationship between uric acid levels and risk of chronic kidney disease in a retrospective cohort of Brazilian workers. *Brazilian J Med Biol Res*. 2017;50(9):e6048. doi:10.1590/1414-431x20176048
 42. Kamei K, Konta T, Hirayama A, et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: Associations in a community-based population. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(12):2286-2292. doi:10.1093/ndt/gfu256
 43. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: The oxidant-antioxidant paradox. In: *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. Vol 27. NIH Public Access; 2008:608-619. doi:10.1080/15257770802138558
 44. Yip K, Cohen RE, Pillinger MH. Asymptomatic hyperuricemia: Is It really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(1):71-79. doi:10.1097/BOR.0000000000000679
 45. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care*. 2008;31(Supplement 2):S170-S180. doi:10.2337/dc08-s247
 46. Gliozzi M, Malara N, Muscoli S, Mollace V. The treatment of hyperuricemia. *Int J Cardiol*. 2016;213:23-27. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.087
 47. Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(2):75-86. doi:10.1038/s41584-019-0334-3
 48. Mulay SR. Multifactorial functions of the inflammasome component NLRP3 in

- pathogenesis of chronic kidney diseases. *Kidney Int.* 2019;96(1):58-66. doi:10.1016/j.kint.2019.01.014
49. Giordano C, Karasik O, King-Morris K, Asmar A. Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature. *Dis Markers.* 2015;2015:382918. doi:10.1155/2015/382918
 50. Rincon-Choles H, Jolly SE, Arrigain S, et al. Impact of Uric Acid Levels on Kidney Disease Progression. *Am J Nephrol.* 2017;46(4):315-322. doi:10.1159/000481460
 51. Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, et al. Serum uric acid is associated with chronic kidney disease progression and mortality: insights from the CKD-REIN cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(Supplement_3):gfaa142.P0789. doi:10.1093/ndt/gfaa142.p0789
 52. Zhu P, Liu Y, Han L, Xu G, Ran JM. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: A meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One.* 2014;9(6):e100801. doi:10.1371/journal.pone.0100801
 53. Tada K, Maeda T, Takahashi K, et al. Investigation the effect of serum uric acid on new-onset and progression of Chronic Kidney Disease(CKD) in Japanese general population: IKI Epidemiological Study of Artherosclerosis and Chronic Kidney Disease (ISSA-CKD) retrospective phase. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(Supplement_3):gfaa142.P0778. doi:10.1093/ndt/gfaa142.p0778
 54. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):134-146. doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.021
 55. Bonino B, Leoncini G, Russo E, Pontremoli R, Viazzi F. Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? *J Nephrol.* 2020;33(4):715-724. doi:10.1007/s40620-020-00702-7
 56. Badve S V., Pascoe EM, Tikunov A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2504-2513. doi:10.1056/NEJMoa1915833
 57. Doria A, Galecki AT, Spino C, et al. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2493-2503. doi:10.1056/NEJMoa1916624

6 CONCLUSÃO

No estudo transversal encontramos uma prevalência de 17% de DRC, sendo que o aumento de 1mg/dL de AU elevou em 65% a chance de o indivíduo apresentar DRC. Na revisão sistemática e metanálise encontramos que níveis aumentados de AU elevaram em 1,23 vezes o risco da incidência de DRC. Todavia, o AU não se associou à progressão da DRC. Assim, a hipótese do AU como tendo um papel importante na patogênese da DRC foi corroborada pela associação de níveis elevados dessa substância antecedendo o surgimento da DRC. Contudo, futuros trabalhos devem ser conduzidos no sentido de esclarecer o paradoxo da relação do AU com o período patogênico precoce e o avançado da história natural da DRC, evidenciado no presente estudo.

REFERÊNCIAS

- ACHARYA, C. R.; SHARMA, A. K.; KANTHARIA, N.D. Involvement of oxidative stress in patients of gout and antioxidant effect of allopurinol. **International Journal of Public Health**, Switzerland, v. 4, n. 2, p. 168-172, 2015. DOI: 10.5455/ijmsph.2015.0310201435. Disponível em: <http://journalarticle.ukm.my/8764/1/P.168-172.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.
- ALCALDE, P. R.; KIRSZTAJN, G. M. Gastos do Sistema Único de Saúde brasileiro com doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 122-129, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3918>. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbn/v40n2/2175-8239-jbn-3918.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.
- ALVES, L. F. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in a city of southeast Brazil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 126-134, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170030>. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/jbn/v39n2/0101-2800-jbn-39-02-0126.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.
- BARATA, R.; CARDOSO, F.; PEREIRA, T. A. Hyperuricemia in chronic kidney disease: a role yet to be explained. **Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension**, Portugal, v. 34, n. 1, p. 30-35, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.32932/pjnh.2020.04.060>. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/nep/v34n1/v34n1a06.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.
- BARRENT, T. M. *et al.* Advanced CKD Care and Decision Making: Which Health Care Professionals Do Patients Rely on for CKD Treatment and Advice? **Kidney Medicine**, [s. l.], v. 2, n. 5, p. 532-542, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.05.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590059520301114>. Acesso em: 25 fev. 2021.
- BENG, H. *et al.* Socio-economic status influences chronic kidney disease prevalence in primary care: a community-based cross-sectional analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [s. l.], v. 30, p. 1010-1017, 2015. DOI: 10.1093/ndt/gfu408. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/30/6/1010/2324851>. Acesso em: 24 nov. 2020.
- BONINO, B. *et al.* Uric acid in CKD: has the jury come to the verdict? **Journal of Nephrology**, [s. l.], 2020. DOI: 10.1007/s40620-020-00702-7. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40620-020-00702-7>. Acesso em: 24 nov. 2020.
- BRAGA, T. T.; FORESTO-NETO, O.; CAMARA, N. O. S. The role of uric acid in inflammasome-mediated kidney injury. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, London, v. 29, p. 423-431, 2020. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000619. Disponível em: https://journals.lww.com/co-nephrolhypertens/Abstract/2020/07000/The_role_of_uric_acid_in_inflammasome_mediated.11.aspx. Acesso em: 24 nov. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2017**: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. ISBN 978-85-334-2615-3. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf. Acesso em: 24 nov. 2020.

COMINI, L. O. *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in Brazilians with arterial hypertension and/or diabetes mellitus. **Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)**, Greenwich, v. 22, n. 9, p. 1666-1673, 2020. DOI: 10.1111/jch.13980. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jch.13980>. Acesso em: 24 nov. 2020.

CREWS, D. C.; BELLO, A. K.; SAADI, G. Editorial do dia mundial do rim 2019: impacto, acesso e disparidades na doença renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 1-9, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0224>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019000100001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 24 nov. 2020.

DALBETH, N. *et al.* Gout. **Nature Reviews Disease Primers**, London, v. 5, n. 1, p. 69, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0115-y>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0115-y>. Acesso em: 24 nov. 2020.

FAN, S. *et al.* Hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy. **BMC Nephrology**, London, v. 20, n. 95, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1275-4>. Disponível em: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1275-4>. Acesso em: 24 nov. 2020.

FOREMAN, K. *et al.* Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories using data from the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, London, v. 392, n. 10159, p. 2052-2090, 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31694-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31694-5/fulltext). Acesso em: 24 nov. 2020.

GARCIA, G. T. *et al.* Grau de concordância entre instrumentos de estratificação de risco cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 108, n. 5, p. 427-435, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20170057>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2017000500427. Acesso em: 24 nov. 2020.

GHADERIAN, S. B.; BELADI-MOUSA VI, S. S. The role of diabetes and hypertension in chronic kidney disease. **Journal of Renal Injury Prevention**, Iran, v. 3, n. 4, p. 109-110, 2014. DOI: 10.12861/jrip.2014.31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4301389/pdf/JRIP-3-109.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

HSIEH, Y. P. *et al.* The role of uric acid in chronic kidney disease patients. **Nephrology (Carlton)**, Australia, v. 22, n. 6, p. 441-448, 2017. DOI: 10.1111/nep.12679. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610276/>. Acesso em: 24 nov. 2020.

IBGE. **Censo Demográfico 2010**. Brasília, 2010. Portal IBGE. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=310350&search=minas-gerais|araguari|infograficos:informacoes-completas>. Acesso em: 30 ago. 2019.

JHA, V. *et al.* Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, London, v. 382, p. 260-72, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60687-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60687-X/fulltext). Acesso em: 24 nov. 2020.

JOHNSON, R. J. *et al.* Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 71, n.6, p. 851-865, 2018. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272-6386\(18\)30087-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272-6386(18)30087-8). Acesso em: 24 nov. 2020.

JOOSTEN, L. A. B. *et al.* Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. **Nature Reviews Rheumatology**, New York, v. 16, n. 2, p. 75-86, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41584-019-0334-3#citeas>. Acesso em: 24 nov. 2020.

JUNG, S. W. *et al.* Uric acid and inflammation in kidney disease. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**, Bethesda, v. 318, n. 6, p. F1327-F1340, 2020. DOI: 10.1152/ajprenal.00272.2019. Disponível em: https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajprenal.00272.2019?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Acesso em: 24 nov. 2020.

KANG, D. H. Hyperuricemia: a non-traditional risk factor for development and progression of chronic kidney disease? **Kidney Research and Clinical Practice**, Seoul, v. 31, n. 3, p. 129-31, 2012. DOI: 10.1016/j.krcp.2012.08.001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4716090/pdf/main.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

KANG, D. H.; HA, S. K. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. **Electrolyte and Blood Pressure**, Seoul, v. 12, n. 1, p. 1-6, 2014. DOI: 10.5049/EBP.2014.12.1.1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4105384/pdf/ebp-121.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

KAWASHIMA, M. *et al.* Association between asymptomatic hyperuricemia and new-onset chronic kidney disease in Japanese male workers: a long-term retrospective cohort study. **BMC Nephrology**, London, v. 12, n. 31, 2011. DOI: 10.1186/1471-2369-12-31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3146922/pdf/1471-2369-12-31.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**, New York, v. 3, n. 1, 2013. Disponível em: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Acesso em: 24 nov. 2020.

KU, E. *et al.* Hypertension in CKD/core curriculum 2019. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, p. 1-12, 2019. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.12.044. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272-6386\(19\)30094-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272-6386(19)30094-0). Acesso em: 24 nov. 2020.

KUO, C. F. *et al.* Hyperuricaemia and accelerated reduction in renal function. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, [s. l.], v. 40, n. 2, p. 116-121, 2011. DOI: 10.3109/03009742.2010.507218. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03009742.2010.507218>. Acesso em: 24 nov. 2020.

LI, P. K. T. *et al.* Kidney health for everyone everywhere – from prevention to detection and equitable access to care. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 53, n. 3, p. e9614, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20209614>. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2020000300101&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 25 fev. 2021.

LIU, W. C. *et al.* Association of hyperuricemia with renal outcomes, cardiovascular disease, and mortality. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, Washington, v. 7, n. 4, p. 541–548, 2012. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.09420911>. Disponível em: <https://cjasn.asnjournals.org/content/7/4/541>. Acesso em: 24 nov. 2020.

MARINHO, A. W. G. B. *et al.* Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n.3: p. 379-388, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201700030134>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-462X2017005004103&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 24 nov. 2020.

MINAS GERAIS (Estado). Secretaria de Saúde. **Sala de situação municipal**. Minas Gerais, 2019. Portal. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/servidor/sala-de-situacao-municipal>. Acesso em: 30 ago. 2019.

MINAS GERAIS (Estado). Secretaria de Saúde. **Resolução SES/MG nº 4.187, de 18 de fevereiro de 2014**. Minas Gerais, 2014. Portal. Disponível em: https://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/resolu%C3%A7%C3%A3o_4187.pdf. Acesso em: 24 nov. 2020.

NICOLA, L.; MINUTOLO, R. Worldwide growing epidemic of CKD: fact or fiction? **Kidney International**, New York, v. 90, p. 482–484, 2016. DOI: 10.1016/j.kint.2016.05.001. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085-2538\(16\)30187-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085-2538(16)30187-9). Acesso em: 24 nov. 2020.

NAZAR, C. M. J. *et al.* Barriers to the successful practice of chronic kidney diseases at the primary health care level; a systematic review. **Journal of Renal Injury Prevention**, Iran, v. 3, n. 3, p. 61-67, 2014. DOI: 10.12861/jrip.2014.20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4206053/pdf/jrip-3-61.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

OBERMAYR, R. P. *et al.* Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 19, n. 12, p. 2407-2413, 2008. DOI: 10.1681/ASN.2008010080. Disponível em: <https://jasn.asnjournals.org/content/19/12/2407.long>. Acesso em: 24 nov. 2020.

ORTIZ, A *et al.* Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. **The Lancet**, London, v. 383, p. 1831-43, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60384-6. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60384-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60384-6/fulltext). Acesso em: 24 nov. 2020.

PEREIRA, E. B. **NEFROCALC 1.0**. [S. l.], [2007?]. Software online. Disponível em: <https://arquivos.sbn.org.br/equacoes/link/>. Acesso em: 24 nov. 2020.

PRÉCOMA, D. B. *et al.* Atualização da diretriz de prevenção cardiovascular da sociedade brasileira de cardiologia – 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 113, n.

4, p. 787-891, 2019. DOI: 10.5935/abc.20190204. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/abc/v113n4/pt_0066-782X-abc-113-04-0787.pdf. Acesso em: 24 nov. 2020.

ROCHA, C. C. T. *et al.* Hipertensos e diabéticos com insuficiência renal crônica no Brasil cadastrados no SIS/HIPERDIA. **Revista Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 27-32, 2015. ISSN 1519-7522. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profis-sional/revista/22-1.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

ROSA, J. G. **Grande sertão**: veredas. 19. ed. Rio de Janeiro: Editora Nova Fronteira, 2001. ISBN: 9788520912096

RUDAN, D. *et al.* Uric acid: the past decade. **Croatian Medical Journal**, Zagreb, v. 51, n. 1: 1-6, 2010. DOI: 10.3325/cmj.2010.51.1. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2829180/pdf/CroatMedJ_51_0001.pdf. Acesso em: 24 nov. 2020.

SAUTIN, Y. Y.; JOHNSON, R. J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids**, Monticello, v. 27, n. 6, p. 608-19, 2008. DOI: 10.1080/15257770802138558. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2895915/pdf/nihms212414.pdf>. Acesso em: 24 nov. 2020.

SCHMIDT, M. I. *et al.* Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **The Lancet**, London, v. 377, n. 9781, p. 1949-61, 2011. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60135-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60135-9). Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(11\)60135-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(11)60135-9). Acesso em: 24 nov. 2020.

SILVA, L. S. *et al.* Diagnostic accuracy of different methods of early detection of chronic kidney disease. **Journal of Public Health**, [s. l.], v. 25, n. 4, p. 401-407, 2017. DOI: 10.1007/s10389-017-0803-6. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10389-017-0803-6>. Acesso em: 24 nov. 2020.

SILVA, L. S. *et al.* Hidden prevalence of chronic kidney disease in hypertensive patients: the strategic role of primary health care. **Public Health**, [s. l.], v. 140, p. 250-257, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.02.029>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S003335061600086X?via%3Dihub>. Acesso em: 24 nov. 2020.

SILVA JUNIOR, G. B. D. *et al.* Global costs attributed to chronic kidney disease: a systematic review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 64, n. 12, p. 1108-1116, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.64.12.1108>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302018001201108. Acesso em: 24 nov. 2020.

SPERATI, C. J. *et al.* Primary care physicians' perceptions of barriers and facilitators to management of chronic kidney disease: A mixed methods study. **PLoS One**, San Francisco, v. 14, n. 8, p. e0221325, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221325>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0221325>. Acesso em: 25 fev. 2021.

THOMÉ, F. S. *et al.* Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 208-214, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-82>

39-jbn-2018-0178. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002019000200208&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 24 nov. 2020.

UMANATH, K.; LEWIS, J. B. Update on diabetic nephropathy/ core curriculum 2018. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, v. 71, n. 6, p. 884-895, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026>. Disponível em: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(17\)31102-2/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(17)31102-2/fulltext). Acesso em: 24 nov. 2020.

VALSARAJ R. *et al.* Management of asymptomatic hyperuricemia: Integrated Diabetes & Endocrine Academy (IDEA) consensus statement. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, London, v. 14, n. 2, p. 93-100, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.01.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120300084?via%3Dihub>. Acesso em: 24 nov. 2020.

VAN DIPTEN, C. *et al.* “General practitioners' perspectives on management of early-stage chronic kidney disease: a focus group study.” **BMC family practice**, London, v. 19, n. 1, p. 81, 2018. DOI:10.1186/s12875-018-0736-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5991428/>. Acesso em: 25 fev. 2021.

VANELLI, C. P. *et al.* Doença renal crônica: suscetibilidade em uma amostra representativa de base populacional. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 52, p. 68, 2018. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2018052017410>. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/148330>. Acesso em: 24 nov. 2020.

WANG, S. *et al.* Uric acid and incident chronic kidney disease in a large health check-up population in Taiwan. **Nephrology (Carlton)**, Australia, v. 16, n. 8, p. 767-776, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2011.01513.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1440-1797.2011.01513.x>. Acesso em: 24 nov. 2020.

WEINER, D. E. *et al.* Uric acid and incident kidney disease in the community. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v. 19, n. 6, p. 1204–1211, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007101075>. Disponível em: <https://jasn.asnjournals.org/content/19/6/1204>. Acesso em: 24 nov. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable diseases country profiles 2018**. Geneva: World Health Organization; 2018. ISBN: 9789241514620. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/ncd-country-profiles-2018>. Acesso em: 24 nov. 2020.

YIP, K.; COHEN, R. E.; PILLINGER, M. H. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? **Current Opinion in Rheumatology**, Philadelphia, v. 32, p. 71–79, 2020. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000679. Disponível em: https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2020/01000/Asymptomatic_hyperuricemia__is_it_really.13.aspx. Acesso em: 24 nov. 2020.

YÜ, T. F.; BERGER, L. Impaired renal function gout: its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. **The American Journal of Medicine**, New York, v. 72, n. 1, p. 95-100, 1982. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90593-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90593-9). Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/0002-9343\(82\)90593-9/pdf](https://www.amjmed.com/article/0002-9343(82)90593-9/pdf). Acesso em: 24 nov. 2020.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HIPERTENSOS E DIABÉTICOS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DA FAMÍLIA DE ARAGUARI, MINAS GERAIS

Pesquisador: Luciana Saraiva da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 21910719.0.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.695.624

Apresentação do Projeto:

Conforme apresenta o protocolo de pesquisa:

Com a atual transição demográfica, o envelhecimento da população aumentou a carga de Doenças Crônicas Não Transmissíveis como a HAS e o DM.

Hipótese 1: Prevalência elevada de DRC nos hipertensos e diabéticos cadastrados na UBSF Miranda I, em Araguari, MG. Hipótese 2: Diferentes fatores clínicos, antropométricos, bioquímicos e comportamentais associados à DRC.

Metodologia: Estudo transversal realizado com hipertensos e diabéticos cadastrados em uma Unidade Básica de Saúde da Família (UBSF) do município de Araguari, Minas Gerais, nos anos de 2019 e 2020. Segundo levantamento realizado pela equipe multiprofissional, entre fevereiro e abril de 2019 haviam 647 hipertensos e/ou diabéticos cadastrados na UBSF Miranda I. Neste estudo, pretende-se avaliar pelo menos 30% da população de interesse, o que corresponde a 200 pessoas. Serão abordadas variáveis sociodemográficas (sexo, idade, cor, ocupação, escolaridade, renda familiar), clínicas (presença de múltiplas comorbidades, parâmetros laboratoriais), antropométricas (peso, altura, circunferência da cintura), comportamentais (tabagismo, etilismo, sedentarismo) e de

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 3.695.624

consumo alimentar. A coleta de dados sociodemográficos, comportamentais e de consumo alimentar será feita pelo método de entrevista semiestruturada. Para a avaliação da atividade física será utilizada a versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física proposta pela OMS (MATSUDO et al., 2001). As informações sobre o consumo habitual de alimentos serão obtidas por meio de um Questionário de Frequência de Consumo Alimentar (QFCA) validado para a população adulta e adaptado para a pesquisa. Para obtenção do peso será utilizada uma balança digital portátil. A estatura será mensurada por meio de um estadiômetro portátil. O IMC será calculado a partir da relação do peso pela altura ao quadrado. O estado nutricional será classificado de acordo com os critérios da OMS (WHO, 2000) para adultos e Lipschitz (1994) para idosos. A aferição da CC será realizada utilizando-se uma fita inextensível. Os valores serão classificados de acordo com os pontos de corte propostos pela OMS (WHO, 2000). A pressão arterial será aferida e classificada por profissionais da UBSF devidamente capacitados de acordo com os procedimentos recomendados pelas 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS et al., 2016). Além disso, serão avaliados os prontuários dos pacientes para identificação dos exames laboratoriais já realizados nos anos de 2016 e 2019. Para análise da função renal serão avaliados: creatinina sérica e relação albumina/creatinina urinária (RAC), conforme rotina da UBSF Miranda I. Para o cálculo da TFG será adotada a equação da CKD-EPI.

Critério de Inclusão: Serão incluídos na amostra do estudo todos os usuários cadastrados na UBSF Miranda I, maiores de 18 anos, portadores de HAS e/ou DM.

Critério de Exclusão: Crianças, gestantes, usuários crônicos de álcool serão excluídos da população amostral devido suas particularidades biológicas. Também serão excluídos participantes que desistirem por quaisquer motivos de participar do projeto de pesquisa, usuários que se mudarem para outro território, casos suspeitos de DRC não confirmados após 3 meses e óbito durante o seguimento.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo o projeto:

Objetivo Primário:

Identificar a prevalência e os fatores associados à DRC em hipertensos e diabéticos cadastrados em uma UBSF do município de Araguari, MG.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 3.695.624

Objetivo Secundário:

a) descrever o perfil sociodemográfico, clínico e comportamental da população hipertensa e diabética de uma UBSF do município de Araguari, MG; b) identificar a prevalência de DRC nos hipertensos e diabéticos avaliados; c) classificar hipertensos e diabéticos quanto a TFG e albuminúria, conforme preconizado pela Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO 2013); d) investigar fatores clínicos, epidemiológicos, antropométricos, bioquímicos e individuais associados à DRC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos:

Os eventuais riscos que podem ocorrer aos participantes são o desinteresse, exaustão ou constrangimento ao responder as perguntas do questionário, durante a avaliação clínica, antropométrica ou devido a análise do prontuário. Para tanto será garantida que todas as etapas do estudo sejam realizadas apenas pelos pesquisadores em local privativo, que haja confidencialidade das informações do paciente com a identificação por código numérico e a possibilidade de desligamento em qualquer momento da pesquisa. Todos os procedimentos serão de antemão devidamente explicados ao participante e quaisquer dúvidas sanadas pelos pesquisadores.

Benefícios:

O conhecimento da prevalência e dos principais fatores de risco envolvidos na DRC são fundamentais para evitar o diagnóstico tardio e retardar a progressão da doença para estágios mais avançados. Além de diminuir a morbimortalidade, melhorar a qualidade de vida, uma maior atenção ao doente renal crônico tem o potencial de reduzir o ônus aos cofres públicos em um sistema de saúde já combatido pelo subfinanciamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta relevância social, pois busca avaliar a prevalência de DRC na UBSF, a fim de auxiliar no diagnóstico precoce e evitar a ocorrência de desfechos desfavoráveis, reduzindo a morbimortalidade e aumentando a expectativa e qualidade de vida dos portadores de DRC.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos foram devidamente apresentados.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 3.695.624

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

PENDÊNCIA:

Pendência: Não foi informado, no TCLE, o fornecimento de lanche para os participantes, caso o tempo de coleta de dados ultrapasse 1 hora e meia. Os pesquisadores deverão acrescentar essa informação no TCLE.

Pendência atendida: Os pesquisadores incluíram a informação no TCLE (deixamos em destaque vermelho).

*Incluir no tópico "orçamento" do formulário da Plataforma Brasil e do Projeto completo detalhado, a estimativa de gastos com o lanche supracitado.

Pendência atendida: A estimativa de gastos com o lanche foi incluída no formulário da Plataforma Brasil e no Projeto detalhado (destaque em vermelho no projeto).

=====

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: dezembro de 2020.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo Participante da pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 3.695.624

c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O Participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante da pesquisa ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1429513.pdf	07/10/2019 16:29:22		Aceito
Outros	Resposta_CEP.pdf	07/10/2019 16:28:15	Luciana Saraiva da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/10/2019 16:18:21	Luciana Saraiva da Silva	Aceito

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



Continuação do Parecer: 3.695.624

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	07/10/2019 15:53:18	Luciana Saraiva da Silva	Aceito
Outros	Questionario.pdf	24/09/2019 14:00:31	Luciana Saraiva da Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	24/09/2019 13:59:54	Luciana Saraiva da Silva	Aceito
Outros	Link_Lattes.pdf	20/09/2019 17:38:11	Luciana Saraiva da Silva	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_equipe_executora.pdf	20/09/2019 17:35:45	Luciana Saraiva da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_coparticipante.pdf	20/09/2019 17:35:28	Luciana Saraiva da Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLANDIA, 10 de Novembro de 2019

Assinado por:
Karine Rezende de Oliveira
(Coordenador(a))

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLANDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br