

HIPERURICEMIA COMO FATOR DE RISCO CARDIOVASCULAR

HYPERURICEMIA AS A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR

Edmo Atique GABRIEL¹
Ana Paula Fernandes de ALMEIDA¹
José Francisco Kerr SARAIVA²

RESUMO

Muitos estudos epidemiológicos têm sugerido uma relação entre níveis séricos elevados de ácido úrico e risco de doença cardiovascular. A hiperuricemia freqüentemente guarda relação com obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial, todos estes conhecidos fatores de risco cardiovascular. No entanto, permanecem dúvidas quanto ao papel isolado do ácido úrico como fator de risco independente. O objetivo deste artigo é apresentar revisão bibliográfica crítica dos principais estudos epidemiológicos que procuraram verificar a associação entre hiperuricemia e doença cardiovascular, bem como buscaram identificar possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Unitermos: ácido úrico, risco cardiovascular.

ABSTRACT

Many epidemiological studies have suggested a relationship between increased serum levels of uric acid and the risk of cardiovascular disease. The hyperuricemia is often related to obesity, deslipidemia and arterial hypertension, all these known cardiovascular risk factors. However, some doubts remain about the single role of uric acid as an independent risk factor. The aim of this article is to present bibliographic critical review about the main epidemiological studies that tried to verify the association between the hyperuricemia and cardiovascular disease and also tried to identify possible physiopathological mechanisms involved.

Keywords: uric acid, cardiovascular risk.

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é a maior causa de acidente vascular cerebral, doença coronariana, doença vascular periférica e aneurisma de aorta²². Em função da sua íntima relação com as referidas entidades mórbidas, as lesões ateroscleróticas têm sido exaustivamente estudadas, porém vários dos mecanismos fisiopatológicos ainda permanecem desconhecidos¹⁹. As diferenças entre a prevalência de riscos cardiovasculares convencionais (tabagismo, hipertensão, dislipidemia e diabetes) não explicam completamente as variações temporais e geográficas de prevalência de doença coronariana. Conseqüentemente,

tem existido uma busca intensa por novos fatores de risco, que estejam envolvidos na gênese da doença cardiovascular²².

RELAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS ENTRE HIPERURICEMIA E MORBIMORTALIDADE CARDIOVASCULAR

Estudos epidemiológicos têm associado o ácido úrico à doença cardiovascular, sendo que na maioria dos mesmos ele tem sido apontado como fator de risco independente. Níveis séricos elevados de ácido úrico estão

⁽¹⁾ Acadêmicos do 6º ano do Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas.

⁽²⁾ Curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas, PUC-Campinas. Av. John Boyd Dunlop, s/n., Ambulatório de Cardiologia, Jd. Ipaussurama, 13059-900, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: J.F.K. SARAIVA.

ligados à obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica e problemas isquêmicos^{3,6,7,14,23}. Alguns outros fatores secundários também podem ser relacionados à hiperuricemia, tais como idade, consumo de álcool e uso de diuréticos^{6,7,8,9,17,21,22}.

Os estudos epidemiológicos mais importantes, referentes ao ácido úrico como fator de risco cardiovascular são: *National Health and Nutrition Epidemiology Study* (NHANES I) (1971-1992) e o *Framingham Heart Study*⁵.

O estudo NHANES I foi um estudo populacional transversal, fundamentado em dados epidemiológicos de 5 926 indivíduos, com idade variando de 25 a 74 anos, durante o período de 1971 a 1975. Neste estudo, o ácido úrico foi classificado como fator de risco independente, sendo associado à mortalidade cardiovascular em brancos e negros do sexo masculino e feminino. Essa associação foi mais expressiva nas mulheres negras. Em ambos os sexos, os níveis de ácido úrico foram mais elevados na faixa etária de 45 a 54 anos⁷.

O *Framingham Heart Study* foi um estudo observacional e prospectivo, baseado na comunidade de Framingham, no estado de Massachusetts, USA. Participaram deste estudo 6 763 indivíduos, com média de idade de 47 anos. Seus principais resultados demonstraram que não houve associação causal entre o ácido úrico e mortalidade cardiovascular e que uma eventual associação provavelmente é resultado da interação do ácido úrico com outros fatores de risco cardiovascular. O estudo de Framingham foi mais homogêneo que o NHANES I, visto que o primeiro envolveu quase que exclusivamente indivíduos brancos. No entanto, a taxa de mortalidade entre os brancos e a mortalidade cardiovascular geral foram maiores no segundo estudo².

Cabe ressaltar que o estudo NHANES I foi mais representativo da população norte-americana, sendo que 12,3% dos indivíduos foram da raça negra⁵. Nas Tabelas 1 e 2, respectivamente, é demonstrada a relação entre os níveis de ácido úrico e a mortalidade cardiovascular, nos estudos de NHANES I e no *Framingham Heart Study*.

Alguns estudos são concordantes com o NHANES I, quanto à maior taxa de mortalidade em mulheres hiperuricêmicas, tais como Bengtsson *et al.* (1988)¹ (estudo populacional longitudinal com 1 462 mulheres de Gothenburg, Suécia, com idade variando de 38 a 60 anos, durante o período de 1968 e 1969), Woo *et al.* (1994)²⁵ (estudo transversal com 910 homens e 603 mulheres de Hong Kong) e Levine *et al.* (1989)¹² (estudo prospectivo com 6 797 mulheres brancas da *Chicago Heart Association*, com idade variando de 35 a 64 anos, tendo um seguimento de 11,5 anos).

Tabela 1. Níveis de ácido úrico x Mortalidade cardiovascular (NHANES I)⁵.

Ácido úrico (mg/dL)	Taxa de mortalidade*
Mulheres	
< 4	8,6
4-4,9	9,2
5-5,9	7,3
6-6,9	13,6
≥ 7	16,0
Homens	
< 4	30,0
4-4,9	17,2
5-5,9	15,6
6-6,9	16,0
≥ 7	19,8

(*) por 1000 e padronizada de acordo com idade e raça.

Tabela 2. Níveis de ácido úrico x Mortalidade cardiovascular (Framingham) 5.

Ácido úrico (mol/L)	Taxa de mortalidade*
Mulheres	
< 196	1,3
196-226	1,8
227-262	2,1
263-310	3,6
≥ 311	7,0
Homens	
< 280	4,6
280-315	4,8
316-351	3,2
352-399	4,5
≥ 400	4,9

(*) por 1000 e padronizada de acordo com idade e raça.

Entretanto, pode-se citar o trabalho de Mbenza *et al.* (1999)¹⁵ (estudo longitudinal randomizado com 418 pacientes do hospital universitário de Kinshasa, Congo, África) como discordante, uma vez que, analisando homens (média de 52 anos) e mulheres (média de 57 anos), os níveis de uricemia foram maiores no sexo masculino. Outros trabalhos da literatura visaram estabelecer o risco cardiovascular da hiperuricemia exclusivamente na população masculina, como Corella *et al.* (1999)⁴ (estudo transversal randomizado com 1 564 homens de uma fábrica de automóveis de Valência, Espanha, com idade variando de 20 a 67 anos), Bonora *et al.* (1996)² (estudo transversal com 957 homens de Verona, Itália, com idade de 18 anos), Lee *et al.* (1995)¹¹ (estudo com 886 homens de meia-idade e mais velhos de Boston, durante o período de 1987 a 1991) e Leyva *et al.* (1998)¹³ (estudo de coorte prospectivo com 742 homens do Reino Unido). Esses trabalhos mostraram que o ácido úrico está associado de forma significativa a vários componentes da Síndrome Plurimetabólica.

RELAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS

A hiperuricemia pode ser definida como concentração plasmática de ácido úrico superior a 6,5 ou 7,0 mg/dL em homens e superior a 6,0 ou 6,5 mg/dL em mulheres^{5,7}. O ácido úrico é gerado durante a degradação das purinas, por ação das enzimas xantina oxidase ou xantina desidrogenase. Aproximadamente dois terços são excretados pelo rim; uma pequena parte é excretada pelo trato gastrointestinal, principalmente na vigência de insuficiência renal. Os níveis de ácido úrico são menores no período pré-menopausa, uma vez que o estrógeno é uricosúrico. Após a menopausa, estes níveis, na mulher, são similares aos encontrados nos homens. Em ambos os sexos, a uricemia aumenta com a idade^{5,7,8,9}.

A elevação da uricemia pode decorrer de dois mecanismos básicos: aumento na produção ou decréscimo da excreção. A primeira condição pode ser resultado de uma ingesta rica em purinas, consumo excessivo de álcool, algumas desordens genéticas, doenças mieloproliferativas. A segunda condição pode ser resultado de insuficiência renal ou da inibição da secreção tubular do ácido úrico (uso de diuréticos tiazídicos)^{6,7,8,17}.

Os cristais de urato são considerados como pró-inflamatórios, podendo ativar o complemento pela via clássica ou alternativa. Também estimulam os neutrófilos a liberar proteases e oxidantes, estimulam macrófagos, ativam as plaquetas e a cascata de coagulação¹⁰.

Ward (1998)²⁴ sugeriu que na hipertensão arterial sistêmica, devido a séria injúria microvascular, instala-se um estado de hipóxia tecidual e são produzidos alguns radicais como lactatos. O lactato prejudicaria o clearance renal do urato, enquanto que a hipóxia induziria a produção de alguns substratos (adenosina, hipoxantina, xantina oxidase), que são precursores do ácido úrico. Johnson *et al.* (1999)¹⁰ propuseram que a hipertensão arterial seria resultado de uma injúria microvascular renal, cuja origem poderia ser a hiperuricemia. Por outro lado, admite-se que a hiperuricemia possa também ser conseqüência das lesões ocasionadas pela hipertensão. Estudos recentes têm demonstrado envolvimento do ácido úrico em adesão e agregação plaquetárias, bem como processos inflamatórios vasculares^{16,18,20}.

Recentemente, tem sido observado íntima relação entre hiperuricemia e os componentes da síndrome plurimetabólica. No entanto, os aumentos nos níveis de ácido úrico podem ser apenas expressão de estados de resistência à insulina².

PROPOSTAS TERAPÊUTICAS

O principal medicamento recomendado pela literatura para tratamento da hiperuricemia foi o alopurinol,

cujo mecanismo de ação baseia-se na inibição da enzima xantina-oxidase, impedindo, conseqüentemente, a produção de ácido úrico⁵. Alguns autores defendem a idéia de que seria válido associar o alopurinol às drogas anti-hipertensivas, no tratamento da hipertensão arterial. O alopurinol poderia também ser utilizado, de forma profilática, em caso de hiperuricemia assintomática; porém essa questão ainda não está bem definida^{5,24}. Até o presente momento, não existem dados consistentes que permitam afirmar que a redução farmacológica dos níveis séricos do ácido úrico possa ter algum benefício na redução de riscos cardiovasculares. Estudos prospectivos deverão ser realizados nesse sentido, antes da adoção de regimes terapêuticos, os quais ainda são empíricos.

A questão primordial ainda não respondida é se a hiperuricemia constitui-se num fator causal de doença cardiovascular ou se é um mero marcador da mesma. Apenas estudos observacionais não têm poder para elucidar essa questão. Em conclusão, existem hoje dados consistentes da literatura que dão suporte a uma associação independente, significativa e específica entre hiperuricemia e mortalidade cardiovascular. Esta associação, conforme discutido, é mais forte entre mulheres e indivíduos da raça negra e é independente do uso de diuréticos, de outros fatores de risco cardiovascular e também da menopausa. Os mecanismos fisiopatológicos desta relação ainda permanecem obscuros. No entanto, as evidências dos estudos acima discutidos favorecem a visão de que a hiperuricemia é um importante colaborador na determinação do risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BENGTTSSON, C. *et al.* Hyperuricemia and risk of cardiovascular disease and overall death. *Acta Med Scand*, v.224, n.6, p.549-555, 1988.
2. BONORA, E. *et al.* Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men: role of obesity and central fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*, v.20, p.975-980, 1996.
3. CHU, N.F. *et al.* Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular disease risk factors among adult males in Taiwan. *Eur J Epidemiol*, Rome, v.16, n.1, p.13-17, 2000.
4. CORELLA, D. *et al.* Asociación entre el ácido úrico sérico y otros factores de riesgo cardiovascular en población laboral masculina de Valencia. *Rev Clin Esp*, Madrid, v.199, n.12, p.806-812, 1999.
5. CULLETON, B.F. *et al.* Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, Philadelphia, v.131, n.1, p.7-13, 1999.

6. FACCHINI, F. *et al.* Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration. *JAMA*, Chicago, v.266, n.21, p.3008-3011, 1991.
7. FANG, J., ALDERMAN, M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality The Nhanes I epidemiologic follow up study 1971-1992. *JAMA*, Chicago, v.283, n.18, p.2404-2410, 2000.
8. FESSEL, W.J. High uric acid as na indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. *Am J Med*, Newton, v.68, n.3, p.401-404, 1980.
9. FREEDMAN, D.S. *et al.* Relation of serum uric acid to mortality and isquemic heart disease. *Am J Epidemiol*, Baltimore, v.141, p.637-644, 1995.
10. JOHNSON, R.J. *et al.* Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and rebnal disease. *Am J Kid Dis*, v.33, n.2, p.225-234, 1999.
11. LEE, J. *et al.* Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol*, Baltimore, v.142, n.3, p.288-294, 1995.
12. LEVINE, W. *et al.* Serum uric acid and 11.5 year mortality af middle age women: findings of the Chicago Heart Association Detections Project in Industry. *J Clin Epidemiol*, Oxford, v.42, n.3, p.257-267, 1989.
13. LEYVA, F. *et al.* Factors of the metabolic syndrome. *Arterioscler Tromb Vas Biol*, v.18, n.2, p.208-214, 1998.
14. MARTIN-GONZALEZ, R. *et al.* Hyperuricemia as a risk factor for cerebrovascular accident-a case-control study. *Rev Neur*, Paris, v.31, n.1, p.8-13, 2000.
15. MBENZA, E.L. *et al.* Is hiperuricemia a risk factor of stroke and coronary heart disease among Africans? *Inter J Cardiol*, Amsterdam, v.71, p.17-22, 1999.
16. MUSTARD, J.F., MURPHY, E.A., OGRYZLO, M.A. Blood coagulation and platelet economy in subjects with primary gout. *CMAJ*, v.89, p.1207-1211, 1963.
17. NAKANISHI, N. *et al.* Predictors for development of hyperuricemia: an 8-year longitudinal study in middle-aged Japanese men. *Metabolism*, Duluth, v.50, n.6, p.621-626, 2001.
18. NEWLAND, H. Hyperuricemia in coronary, cerebral and peripheral arterial disease:an explanation. *Med Hypotheses*, Harlow, v.1, n.4, p.152-155, 1975.
19. NIETO, F.J. *et al.* Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis*, Dallas, v.148, n.1, p.131-139, 19--.
20. SELBY, J.V., FRIEDMAN, G.D., QUESENBERRY, C.P. Precursors of essential hypertension. *Am J Epidemiol*, Baltimore, v.131, n.6, p.1017-1027, 1990.
21. STAESSEN, J. The determinants and prognostic significance of serum uric acid in elderly patients of the european working party on hight blood pressure in the elderly trial. *Am J Med*, Newton, v.90, (suppl 3A), p3A-50S-53S, 1991.
22. STRONG, J.P. Atherosclerotic lesions. Natural history, risk factors and topography. *Arch Pathol Lab Med*, Chicago, v.116, p.1268,1992.
23. TOMITA, M. *et al.* Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol*, v.10, n.6, p.403-409, 2000.
24. WARD, H.J. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *The Lancet*, London, v.352, p.670-671, 1998.
25. WOO, J. *et al.* Association between serum uric acid and some cardiovascular risk factors in a Chinese population. *Postgrad Med J*, London, v.70, n.825, p.486-491, 1994.

Recebido para publicação em 5 de março e aceito em 7 de agosto de 2001.