

NÍVEL SÉRICO DE ÁCIDO ÚRICO COMO PREDITOR DO RISCO CARDIOVASCULAR - QUAL A EVIDÊNCIA?

SERUM URIC ACID LEVEL AS A PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR RISK - WHAT IS THE EVIDENCE?

Inês Rodrigues Gonçalves

Médica interna de formação especializada em medicina geral e familiar, USF Cereja, ULS Cova da Beira

ORCID: 0009-0003-8086-8642

Daniel Santos Silva

Médico interno de formação especializada em medicina geral e familiar, UCSP, Belmonte, ULS Cova da Beira

ORCID 0009-0008-5271-9486

Luísa Belo Vieira

Médica interna de formação especializada em medicina geral e familiar, USF Herminius, ULS Cova da Beira

ORCID: 0009-0005-5827-1238

Andréa Cunha Antunes

Assistente em medicina geral e familiar, USF Cereja, ULS Cova da Beira

ORCID: 0009-0009-3833-2979

Autor correspondente

Inês Rodrigues Gonçalves

Av. Infante Dom Henrique 6200-506 Covilhã, ines.r.goncalves@gmail.com

<https://doi.org/10.58043/rphrc.183>

Resumo

Introdução: O risco cardiovascular é definido como a probabilidade de um indivíduo desenvolver uma doença cardiovascular no futuro, para a qual contribuem fatores de risco bem estabelecidos. Uma vez que a doença cardiovascular constitui a principal causa de morte e incapacidade nos países ocidentais, é fundamental gerir adequadamente desses fatores e explorar a existência de outros.

Métodos: Revisão narrativa da literatura científica sobre a relação entre o valor sérico de ácido úrico e o risco cardiovascular, utilizando uma pesquisa de artigos publicados entre 01 de janeiro de 2022 e 31 de dezembro de 2024 nas bases de dados Pubmed®, Science Direct® e Cochrane Library®.

Resultados: A hiperuricemia está associada ao aumento do risco cardiovascular, através da relação com importantes fatores de risco, nomeadamente a doença renal crónica, diabetes, obesidade, hipertrofia ventricular esquerda e rigidez arterial. Para além disso, foi demonstrado que a indexação do valor sérico de ácido úrico à função renal, através do valor sérico de creatinina, o torna um marcador mais completo, devendo também ser utilizado no rastreio dos pacientes.

Discussão e Conclusão: A hiperuricemia é considerada um fator de risco adicional quer para o desenvolvimento, quer para o agravamento da doença cardiovascular. A monitorização precoce do valor sérico de ácido úrico e a gestão adequada da hiperuricemia podem ser fundamentais na redução do risco cardiovascular e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Abstract

Introduction: Cardiovascular risk is defined as the probability of an individual developing cardiovascular disease in the future, influenced by well-established risk factors. Since cardiovascular disease is the leading cause of mortality and disability in Western countries, it is essential to manage these factors effectively and investigate the presence of additional contributors.

Methods: A narrative review of the scientific literature was conducted to assess the relationship between serum uric acid levels and cardiovascular risk. The study involved a search for articles published between January 1, 2022, and December 31, 2024, in the PubMed®, ScienceDirect®, and Cochrane Library® databases.

Results: Hyperuricemia is associated with an increased cardiovascular risk through its relationship with key risk factors, including chronic kidney disease, diabetes, obesity, left ventricular hypertrophy, and arterial stiffness. Additionally, indexing serum uric acid levels to renal function, using serum creatinine levels, has been shown to enhance its role as a comprehensive biomarker, suggesting its utility in patient screening.

Discussion and Conclusion: Hyperuricemia is considered an additional risk factor for both the development and progression of cardiovascular disease. Early monitoring of serum uric acid levels and appropriate management of hyperuricemia may be fundamental to reduce cardiovascular risk and improve patients' quality of life.

Palavras-Chave:

uricemia;
risco cardiovascular;
preditor

Keywords:

serum uric acid;
cardiovascular risk;
predictor



Introdução

Define-se risco cardiovascular como a probabilidade de o indivíduo desenvolver uma doença cardiovascular no futuro. Para o cálculo deste risco são conhecidos fatores de risco bem definidos, como a hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, diabetes, doença renal crónica e o tabagismo.¹ No entanto, dado o crescente impacto que a doença cardiovascular continua a ter na qualidade de vida das populações, urge reconhecer a existência de novos fatores que possam contribuir para o estabelecimento de doença cardiovascular, de forma a ser possível uma atuação precoce.²

A doença cardiovascular continua a ser, na sua globalidade, a principal causa de morbimortalidade a nível mundial.³ De acordo com os números da Organização Mundial de Saúde, registam-se diariamente na Europa 10.000 óbitos por eventos relacionados com a doença cardiovascular, sendo esta a principal causa de morbidade e incapacidade no continente europeu.⁴

Um dos marcadores que tem vindo a ser proposto como preditor do risco cardiovascular é o nível sérico de ácido úrico. Embora esteja normalmente associado a patologias como a gota e a litíase renal, estudos mais recentes sugerem que a sua elevação poderá estar diretamente relacionada com o aumento da inflamação endotelial, um fator essencial para o estabelecimento de doença cardiovascular.⁵ Para além disso, a elevação do nível sérico de ácido úrico parece ser um preditor do surgimento de hipertensão arterial^{5,6} e de doença renal crónica.⁵ Existem ainda vários estudos que sugerem a relação entre a hiperuricemia e o desenvolvimento de diversos componentes do síndrome metabólico, incluindo a diabetes.⁷

Este trabalho pretende efetuar uma revisão narrativa da literatura científica relativamente ao tema, com o objetivo de esclarecer a relação existente entre o nível sérico de ácido úrico e o risco cardiovascular, de forma a compreender a sua utilidade e importância na prática clínica.

Métodos

A revisão narrativa da literatura foi realizada através de uma pesquisa de artigos nas bases de dados PubMed®, Science Direct® e Cochrane Library®, com seguintes termos em Title/Abstract: “Serum Uric Acid”; “Cardiovascular Risk”; “Predictor”. Os critérios de inclusão consideraram artigos publicados em inglês e português entre 01 de janeiro de

2022 e 31 de dezembro de 2024.

Foram encontrados inicialmente 158 artigos e, após a aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados 16 para a leitura dos resumos. Posteriormente foram escolhidos 6 artigos para leitura integral, com base na sua relevância para a revisão narrativa.

Resultados

Hiperuricemia e Doença Renal Crónica

A hiperuricemia está associada, não apenas a doença renal de novo, como também ao agravamento da doença renal pré-existente, estando o mecanismo de lesão relacionado com o desenvolvimento de doença arteriolar pré-glomerular, o que está na causa de hipertensão glomerular.⁵ No estudo de coorte transversal de Calin Pop et al. de 2022, que incluiu um total de 1470 participantes e na qual se considerou uma amostra de 883 indivíduos, foi aplicado um questionário de 51 itens, medições antropométricas, medições de pressão arterial e análises laboratoriais com inclusão do valor sérico de ácido úrico sérico e da função renal. Foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa na taxa de filtração glomerular (TFG) entre os pacientes com hiperuricemia e os pacientes com valores de ácido úrico sérico normais (TFG = 59.15 mL/min/m² e TFG = 71.33 mL/min/m², respetivamente).⁸ O estudo de coorte multicêntrico de Edoardo Casiglia, et al, de 2023, procurou identificar o papel da razão ácido úrico/creatinina enquanto preditor de eventos cardiovasculares. Para tal, foi utilizada uma amostra de indivíduos entre os 18 e os 95 anos (n=20724) que foram seguidos durante um período médio de 9 anos. Foram definidos como eventos cardiovasculares major: enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente isquémico transitório, angina e complicações hipertensivas. Concluiu-se que a indexação do valor sérico de ácido úrico à função renal, através do valor sérico de creatinina (sCR), é um marcador mais completo na previsão do risco cardiovascular. Determinou-se o valor da razão SUA/sCr>5,35 como o *cut-off* para identificar indivíduos em risco de desenvolver eventos cardiovasculares prematuros, em ambos os sexos.⁹

Hiperuricemia e Diabetes

Os pacientes com diabetes apresentam um risco cardiovascular superior ao da restante população, não apenas pelo estado inflamatório crónico que a própria

patologia lhes confere, mas também pelo facto de a doença renal crónica, muitas vezes subjacente, contribuir para o aumento do risco cardiovascular.^{10,12} No estudo de coorte multicêntrico, retrospectivo e observacional de Lanfranco D'Elia et.al, de 2024 os autores procuram estabelecer o papel da razão SUA/sCr no risco cardiovascular dos pacientes com diabetes e validar um *cut-off* para essa população. Tentaram também perceber se a elevação do nível de ácido úrico levaria a diferenças estatisticamente significativas, consoante a presença ou não de doença renal crónica. Para isso, dividiram a amostra de pacientes diabéticos (n=2230, com idade média de 65 anos) em quatro grupos: pacientes com doença renal crónica (definida como TFG < 60 mL/min/1.73 m²) e razão SUA/sCr < 5.35; pacientes com doença renal crónica e SUA/sCr > 5.35; pacientes sem doença renal crónica e razão SUA/sCr > 5.35 e pacientes sem doença renal crónica e razão SUA/sCr < 5.35. Concluiu-se que no grupo dos pacientes sem doença renal crónica existem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, com uma incidência de mortalidade cardiovascular superior nos pacientes com razão SUA/sCr > 5.35. Por outro lado, no grupo dos doentes sem doença renal crónica, as diferenças entre subgrupos não foram estatisticamente significativas. Desta forma, os autores propuseram o valor SUA/sCr > 7.50 como o *cut-off* para os pacientes com doença renal crónica, sugerindo a existência de limiares diferentes da razão SUA/sCr nos pacientes com diabetes, de acordo com a sua função renal.¹¹

Hiperuricemia e Obesidade

À semelhança da diabetes, a obesidade é considerada um dos fatores de risco major para o desenvolvimento de doença cardiovascular.¹² O objetivo do estudo de coorte prospetivo e multicêntrico de Dai. Wakabayashi et.al, de 2023 foi esclarecer a relação entre o nível sérico de ácido úrico e a ocorrência de eventos cardiovasculares em indivíduos com obesidade. A população em estudo incluiu 450 indivíduos japoneses com obesidade, ao longo de um período de seguimento de 5 anos, durante os quais foram recomendados aos pacientes mudanças no estilo de vida, com o intuito de redução do peso corporal. Concluiu-se no sexo masculino não haver diferenças estatisticamente significativas entre os diferentes valores de índice de massa corporal no que diz respeito à incidência de eventos cardiovasculares, ao contrário do que se verificou no

sexo feminino, em particular com o valor sérico de ácido úrico entre 6.0 e 11.0 mg/dL. Assim, demonstrou-se que na obesidade a hiperuricemia tem um impacto mais significativo nos indivíduos do sexo feminino.¹³

Hiperuricemia e outros fatores de risco

Tanto a hipertrofia ventricular esquerda como a rigidez arterial estão também relacionadas com o aumento do risco cardiovascular.^{14,15} O estudo de coorte multicêntrico, retrospectivo e observacional de Maria Lorenza Muiesan, et al. de 2023 pretendeu estudar a existência de uma relação entre a hiperuricemia (definida como valor sérico de ácido úrico superior a 5.6 mg/dL nos indivíduos do sexo masculino e 5.1 mg/dL nos indivíduos do sexo feminino) e a hipertrofia ventricular esquerda (definida como a medição ecocardiográfica do índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) superior a 95 g/m² nas mulheres e 115 g/m² nos homens). Para tal, foi incluído no estudo uma amostra de indivíduos caucasianos, com idades entre os 18 e os 93 anos (n= 10733), que foram seguidos por um período médio de 11 anos. Os resultados deste estudo mostraram que, em ambos os sexos, os indivíduos que apresentaram hiperuricemia e hipertrofia ventricular esquerda tiveram uma taxa de sobrevivência inferior. Para além disso, no sexo masculino registou-se uma diferença mais significativa, tanto na hipertrofia ventricular esquerda isolada, como na hiperuricemia isolada e também na conjugação de ambas.¹⁴ O estudo de coorte transversal de Zhiyuan Wu et.al, de 2022, teve como objetivo conhecer os efeitos da elevação mútua dos níveis séricos de homocisteína e de ácido úrico na rigidez arterial. Assim, uma amostra constituída por 17.697 indivíduos com idade igual ou superior a 20 anos foi seguida durante 8 anos, tendo sido avaliada a rigidez arterial - através da velocidade da onda de pulso braquial- tornozelo - bem como o nível sérico de ácido úrico e homocisteína. Os autores concluíram que a elevação simultânea do valor sérico de homocisteína e ácido úrico está associada a maior rigidez arterial, em ambos os sexos, o que condiciona um aumento do risco cardiovascular.¹⁵

Discussão e Conclusão

A relação entre a hiperuricemia e o risco cardiovascular voltou recentemente a ser explorada na investigação médica. A evidência de que a hiperuricemia está associada ao aumento do risco cardiovascular, através da sua relação com



importantes fatores de risco, nomeadamente a diabetes, obesidade, doença renal crónica, hipertrofia ventricular esquerda e rigidez arterial, destaca a importância da identificação precoce e rastreio de pacientes com hiperuricemia. Por outro lado, a compreensão de que a indexação do valor sérico de ácido úrico à função renal, através do valor sérico de creatinina, o torna um marcador mais completo, enfatiza a importância de uma abordagem integrada no rastreio e seguimento dos pacientes.

É essencial considerar a hiperuricemia como um fator de risco para a doença cardiovascular quer para o desenvolvimento, quer para o agravamento de doenças cardiovasculares, incentivando a monitorização do valor sérico de ácido úrico e/ou da razão SUA/sCr na prática clínica. Desta forma, será possível uma abordagem clínica atempada, permitindo contribuir para a redução do risco cardiovascular e melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

No entanto, existem algumas limitações que podem condicionar a robustez das conclusões, entre as quais, o número reduzido de artigos com relevância sobre o tema e a existência de amostras com população heterógena, a qual varia em fatores como a idade, o fundo genético e tempo de seguimento. Assim, é necessário um maior número de estudos que permitam corroborar estas conclusões.

Referências

1. Giampaoli S, Palmieri L, Mattiello A, Panico S. Definition of high risk individuals to optimise strategies for primary prevention of cardiovascular diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005 Feb;15(1):79-85. doi: 10.1016/j.numecd.2004.12.001. PMID: 15871855.
2. Gupta S, Gudapati R, Gaurav K, Bhise M. Emerging risk factors for cardiovascular diseases: Indian context. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Sep;17(5):806-14. doi: 10.4103/2230-8210.117212. PMID: 24083161; PMCID: PMC3784863.
3. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA, McGhie DV, Mwangi J, Pervan B, Narula J, Pineiro D, Pinto FJ. The Heart of the World. *Glob Heart*. 2024 Jan 25;19(1):11. doi: 10.5334/gh.1288. PMID: 38273998; PMCID: PMC10809869.
4. World Health Organization. Cardiovascular diseases kill 10 000 people in the WHO European Region every day, with men dying more frequently than women. <https://www.who.int/europe/news-room/15-05-2024-cardiovascular-diseases-kill-10-000-people-in-the-who-european-region-every-day--with-men-dying-more-frequently-than-women>.
5. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1811-21. doi: 10.1056/NEJMra0800885. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2235. PMID: 18946066; PMCID: PMC2684330.
6. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2005 Jan;45(1):34-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000150783.79172.bb. Epub 2004 Nov 29. PMID: 15569853.
7. Xiong Q, Liu J, Xu Y. Effects of Uric Acid on Diabetes Mellitus and Its Chronic Complications. *Int J Endocrinol*. 2019 Oct 13;2019:9691345. doi: 10.1155/2019/9691345. PMID: 31737070; PMCID: PMC6815590.
8. Pop C, Gheorghhe Fronea OF, Branea IA, Itu LM, Darabont R, Parepa I, Benedek T, Dorobantu M. Prevalence and Predictors of Renal Disease in a National Representative Sample of the Romanian Adult Population: Data from the SEPHAR IV Survey. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 16;12(12):3199. doi: 10.3390/diagnostics12123199. PMID: 36553206; PMCID: PMC9777169.
9. Casiglia E, Tikhonoff V, Virdis A, Grassi G, Angeli F, Barbagallo CM, Bombelli M, Cicero AFG, Cirillo M, Cirillo P, Dell'Oro R, D'elia L, Desideri G, Ferri C, Galletti F, Gesualdo L, Giannattasio C, Iaccarino G, Lippa L, Mallamaci F, Masi S, Maloberti A, Masulli M, Mazza A, Mengozzi A, Muiesan ML, Nazzaro P, Palatini P, Parati G, Pontremoli R, Quarti-Trevano F, Rattazzi M, Reboldi G, Rivasi G, Salvetti M, Tocci G, Ungar A, Verdecchia P, Viuzzi F, Volpe M, Borghi C; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA). Serum uric acid / serum creatinine ratio as a predictor of cardiovascular events. Detection of prognostic cardiovascular cut-off values. *J Hypertens*. 2023 Jan 1;41(1):180-186. doi: 10.1097/HJH.0000000000003319. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36453660; PMCID: PMC9794153.
10. Lovre D, Shah S, Sihota A, Fonseca VA. Managing Diabetes and Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Mar;47(1):237-257. doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.006. Epub

2017 Dec 18. PMID: 29407054; PMCID: PMC5806139.

11. D'Elia L, Masulli M, Cirillo P, Viridis A, Casiglia E, Tikhonoff V, Angeli F, Barbagallo CM, Bombelli M, Cappelli F, Cianci R, Ciccarelli M, Cicero AFG, Cirillo M, Dell'Oro R, Desideri G, Ferri C, Gesualdo L, Giannattasio C, Grassi G, Iaccarino G, Lippa L, Mallamaci F, Maloberti A, Masi S, Mazza A, Mengozzi A, Muiesan ML, Nazzaro P, Palatini P, Parati G, Pontremoli R, Quarti- Trevano F, Rattazzi M, Reboldi G, Rivasi G, Russo E, Salvetti M, Tocci G, Ungar A, Verdecchia P, Viazzzi F, Volpe M, Borghi C, Galletti F; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA). Serum Uric Acid/Serum Creatinine Ratio and Cardiovascular Mortality in Diabetic Individuals-The Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) Project. *Metabolites*. 2024 Mar 14;14(3):164. doi: 10.3390/metabo14030164. PMID: 38535324; PMCID: PMC10972048.

12. Niemann B, Rohrbach S, Miller MR, Newby DE, Fuster V, Kovacic JC. Oxidative Stress and Cardiovascular Risk: Obesity, Diabetes, Smoking, and Pollution: Part 3 of a 3-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 11;70(2):230-251. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.043. PMID: 28683970; PMCID: PMC5568826.

13. Wakabayashi D, Kato S, Tanaka M, Yamakage H, Kato H,

Kusakabe T, Ozu N, Kasama S, Kasahara M, Satoh-Asahara N; Japan Obesity Metabolic Syndrome Study (JOMS) Group. Novel pathological implications of serum uric acid with cardiovascular disease risk in obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Nov;205:110919. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110919. Epub 2023 Sep 22. PMID: 37742802.

14. Muiesan ML, Agabiti Rosei C, Painsi A, Casiglia E, Cirillo M, Grassi G, Iaccarino G, Mallamaci F, Maloberti A, Mazza A, Mengozzi A, Palatini P, Parati G, Reboldi G, Rivasi G, Russo E, Salvetti M, Tikhonoff V, Tocci G, Borghi C; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA). Serum uric acid and left ventricular mass index independently predict cardiovascular mortality: The uric acid right for heart health (URRAH) project. *Eur J Intern Med*. 2023 Aug;114:58-65. doi: 10.1016/j.ejim.2023.04.010. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37098447.

15. Wu Z, Zhang H, Li Z, Li H, Miao X, Pan H, Wang J, Liu X, Kang X, Li X, Tao L, Guo X. Mutual effect of homocysteine and uric acid on arterial stiffness and cardiovascular risk in the context of predictive, preventive, and personalized medicine. *EPMA J*. 2022 Sep 26;13(4):581-595. doi: 10.1007/s13167-022-00298-x. PMID: 36505895; PMCID: PMC9727018.

Financiamento

Não existiram fontes de financiamento, públicas ou privadas.

Prêmios e Apresentações prévias

Uma primeira versão do trabalho foi apresentada sob a forma de póster no 19.º Congresso Português de Hipertensão e Risco Cardiovascular Global, realizado no Grande Real Santa Eulália em Albufeira, de 13 a 16 de fevereiro de 2025.