




Efeito do febuxostat na função renal em pacientes do sul da China com nefropatia diabética com DRC3


Effect of febuxostat on renal function in patients from South China with CKD3 diabetic nephropathy


Autores

Huang Wen¹ 

Zhu Yongling² 

Zheng Shuying¹ 

Wang Jiali¹ 

Zhao Yanling¹ 

¹Wenzhou Medical University, Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Department of Nephrology, Wenzhou, China.

²Wenzhou City Second People's Hospital, Hematological Department, Wenzhou City, China.

RESUMO

Objetivo: Investigar a eficácia e segurança do febuxostat na função renal em pacientes com DRC estágio 3, com nefropatia diabética. **Métodos:** Foram recrutados pacientes em nosso hospital com nefropatia diabética (DN) estágio 3 de doença renal crônica (DRC) complicada por ácido úrico sérico alto (360 µmol/L). Os pacientes foram então divididos em grupo de tratamento e grupo controle, de acordo com o método da tabela de números aleatórios. Todos os pacientes receberam dieta pobre em purinas, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e tratamento hipoglicêmico de rotina. O Febuxostat foi empregado apenas no grupo de tratamento. Os níveis de ácido úrico no sangue (AIU), creatinina sérica (Scr), cistatina C (cys-c), TFG, quantificação de proteínas na urina em 24 horas, razão albumina e creatinina (ACR) foram avaliados em todos os pacientes antes e após o tratamento às 4, 8, 12 e 24 semanas. **Resultados:** Nenhuma diferença foi encontrada antes do tratamento entre os dois grupos. Após o tratamento nas 4, 8, 12 e 24 semanas, os níveis de sUA, SCr, cys-c e TFG entre os dois grupos foram significativamente diferentes ($P < 0,05$). Não houve diferença na quantificação de proteínas na urina em 24 horas, albuminúria e razão de creatinina entre dois grupos antes do tratamento, e diferenças significativas foram observadas após o tratamento. Cinquenta por cento dos pacientes do grupo de tratamento atingiram a meta de tratamento com 20 mg de febuxostat em 4 semanas. Marcadores tubulares também foram reduzidos com o tratamento. **Conclusões:** O Febuxostat pode reduzir o ácido úrico e melhorar a função renal efetivamente em pacientes com nefropatia diabética estágio com DRC no estágio 3, sendo bem tolerado. No entanto, a conclusão ainda é incerta devido ao curto prazo do estudo.

Descritores: Febuxostat; Insuficiência Renal Crônica; Nefropatias Diabéticas; Hiperuricemia.

ABSTRACT

Objective: To investigate the efficacy and safety of febuxostat on renal function in CKD stage 3 diabetic nephropathy patients. **Methods:** Patients in our hospital with chronic kidney disease (CKD) stage 3 diabetic nephropathy (DN) complicated by high serum uric acid (360 µmol/L) were recruited. Patients were then divided into treatment group and control group according to the random number table method. All the patients received low purine diet, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors, and adequate routine hypoglycemic treatment. Febuxostat was employed only in the treatment group. The levels of blood uric acid (sUA), serum creatinine (Scr), cystatin C (cys-c), eGFR, 24-hour urine protein quantification, albuminuria, and creatinine ratio (ACR) were evaluated in all patients before and after treatment at 4, 8, 12, and 24 week. **Results:** No difference was found before treatment between the two groups. After treatment at 4, 8, 12, and 24 week, the levels of sUA, SCr, cys-c, and eGFR between the two groups were significant different ($P < 0.05$). There was no difference in 24-hour urine protein quantification, albuminuria, and creatinine ratio between two groups before treatment, and significant differences were observed after treatment. Fifty percent of patients from the treatment group achieved the treatment goal with 20 mg febuxostat at 4 weeks. Tubular markers were also decreased with the treatment. **Conclusions:** Febuxostat can reduce uric acid and improve renal function effectively in patients with CKD stage 3 diabetic nephropathy, while being well tolerated. However, the conclusion is still uncertain due to the short term of the study.

Keywords: Febuxostat; Renal Insufficiency, Chronic; Diabetic Nephropathies; Hyperuricemia.

Submetido em: 17/05/2019.

Aprovado em: 28/04/2020.

Correspondência para:

Zhao Yanling

E-mail: zy1131@163.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0091>



INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética (ND) é a principal causa de insuficiência renal, cuja morbidade ainda é muito alta. De acordo com pesquisas recentes¹, a nefropatia diabética agora é a causa mais comum de hospitalização na insuficiência renal crônica. Dados de quase 20 anos de pesquisa nos Estados Unidos mostram que a prevalência de doença renal terminal causada por nefropatia diabética não diminui mesmo após o controle das complicações do diabetes, como eventos cardiovasculares e cerebrovasculares². O tratamento da nefropatia diabética ainda é o dilema que o nefrologista enfrenta.

O tratamento do ácido úrico em pacientes com nefropatia diabética é um foco da nefrologia há muito tempo. Inicialmente, há um efeito recíproco entre a elevação do ácido úrico e a nefropatia diabética; em seguida, ocorre um ciclo vicioso, como evidenciado por algumas pesquisas³. Investigações epidemiológicas e pesquisas com animais mostram que a hiperuricemia (HUA) representa um risco independente para doença renal crônica em pacientes diabéticos⁴.

O Febuxostat, aprovado pelo FDA dos EUA (Food and Drug Administration) em 2009 e listado com sucesso como um inibidor seletivo da xantina oxidase, agora é amplamente utilizado em pacientes com gota, como um medicamento redutor de ácido úrico. Comparado com outros medicamentos para baixar o ácido úrico, o febuxostat é menos tóxico para os rins quando usado em pacientes com insuficiência renal. Existem alguns relatos sobre a eficácia e segurança do febuxostat em pacientes com DRC^{5,6}. No entanto, existem muito poucos relatos sobre a eficácia clínica e segurança do febuxostat em pacientes com DM tipo 2 complicados com hiperuricemia^{7,8}. Neste estudo, o febuxostat foi utilizado no tratamento de pacientes com nefropatia diabética por CKD3, a fim de explorar sua eficácia e segurança.

MATERIAIS E MÉTODOS

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO, EXCLUSÃO E ALTA

Os critérios de inclusão foram idade de 18 a 70 anos, em consonância com os critérios diagnósticos de ND, de acordo com as diretrizes de prevenção e controle do diabetes mellitus tipo 2 da China (edição 2013), a TFG_e varia de 59 a 30 mL/min/1,73m², de acordo com a equação CKD-EPI de 2012 (equação de Epidemiologia da Doença Renal Crônica (CKD-EPI)): $TFG_e = 130 \times (SCr/0,7) - 0,601 \times (Cys C/0,8)$

– $0,711 \times 0,995 \text{ age}$ (feminino, $SCr > 0,7$, $Cys C > 0,8$), $TFG_e = 135 \times (SCr/0,9) - 0,601 \times (Cys C/0,8) - 0,711 \times 0,995 \text{ age}$ (masculino, $SCr > 0,9$, $Cys C > 0,8$), unidades de TFG_e, SCr, Cys C são mL/(min · 1,73m²), mg/dL, mg/L, respectivamente), ácido úrico sérico superior a 6 mg/mL (360 μmol/L).

Os critérios de exclusão foram: índice de massa corporal maior que 28 kg/m², histórico de ataques de gota, hbA1c maior que 7%, pressão sistólica maior que 140 mmHg, pressão diastólica maior que 90 mmHg, função hepática anormal, glóbulo branco menor que $3 \times 10^9/L$ ou/e hemoglobina menor que 80g/L ou/e contagem de plaquetas menor que $100 \times 10^9/L$ ou maior que $300 \times 10^9/L$, hepatite B crônica ativa ou antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) positivo ou/e hepatite Be antígenos (HBeAg) positivos, infecção pelo vírus da hepatite C, tuberculose, infecção pelo HIV, infecções fúngicas graves ou outras infecções não controladas graves, histórico de tumores, alergia ao febuxostat, administração prévia de hidrato de mercaptopurina, azatioprina, citarabina, uso de losartan, fenofibrato diuréticos tiazídicos, diuréticos da alça medular, alopurinol, brometo de benzeno, febuxostat, probenecida, nas últimas 4 semanas, lesão renal aguda, flutuação da creatinina no sangue superior a 50% nos 3 meses anteriores à inscrição, abuso de álcool e drogas, gravidez e lactação. Um consentimento informado foi assinado pelos pacientes que concordaram em participar do estudo.

Os critérios de abandono foram participantes que não seguiram o programa do estudo ou que não puderam concluir a pesquisa de acordo com o programa do estudo, participantes que abandonaram o estudo, elevação de ALT, AST ou bilirrubina para 2 vezes o limite superior normal para 2 semanas durante o uso de febuxostat, aumento da creatinina no sangue acima de 50% do valor basal, alergia, gravidez, pacientes intolerantes ao desconforto gastrointestinal, complicações graves inexplicáveis e pessoa que não retornou.

AMOSTRA

Foram recrutados 42 pacientes com diabetes tipo 2, com nefropatia diabética e hiperuricemia, hospitalizados no Segundo Hospital Afiliado da Universidade Médica de Wenzhou de janeiro de 2017 a maio de 2018. Os pacientes foram divididos em grupo de tratamento (20 casos) e grupo sem tratamento (22 casos), aleatorizados pelo método da

tabela de números aleatórios. Não houve diferença significativa na distribuição dos pacientes de acordo com gênero e idade ($p > 0,05$) (ver Tabela 1). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do hospital, todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

TRATAMENTO

Todos os pacientes receberam dieta pobre em purinas, inibidores do RAAS e tratamento hipoglicêmico de rotina. O Febuxostat foi usado em pacientes do grupo de tratamento (Hangzhou Zhu Yangxin Pharmaceutical Co., Ltd., número de permissão: Sinopharm Z19993147, 40 mg por comprimido). A dose inicial foi de 20 mg/d, 1 vez ao dia, aumentando a dose para 40 mg/d 4 semanas depois se o ácido úrico sérico não reduzisse para menos de 6 mg/mL (360 $\mu\text{mol/L}$). A dose foi aumentada para 60 mg/d em 8 semanas se o ácido úrico sérico ainda estivesse superior a 6 mg/mL (360 $\mu\text{mol/L}$). A duração do tratamento foi de seis meses e a dose de 60 mg/d foi continuada se o ácido úrico sérico não estivesse dentro da faixa de normalidade. Para pacientes cujo ácido úrico sérico estivesse inferior a 2 mg/dL por 4 semanas, a dose seria reduzida para o nível anterior. Os participantes foram retirados do estudo se o ácido úrico sérico estivesse inferior a 2 mg/dL ao tomar febuxostat na dose de 20 mg/d. O tratamento com redução de ácido úrico não foi utilizado no grupo controle.

MARCADORES E MÉTODOS DE ENSAIO

Os níveis de sUA, SCr, estatina sérica C, excreção de proteína urinária de 24 horas, ACR e TFG_e foram avaliados antes e após o tratamento nas 0, 4, 8,

12 e 24 semanas em todos os pacientes. O sangue intravenoso foi coletado e o instrumento bioquímico automático ADVIA2400 (Chemistry System) e o método de quimioluminescência foram utilizados para determinar o sUA e a SCr. O método de turbidez imune aprimorada com látex foi usado para determinar o nível sérico de cistatina c, a proteína na urina foi medida quantitativamente com o método de turbidez por espalhamento imune e a creatinina urinária foi testada pelo método enzimático. A TFG_e foi calculada de acordo com a fórmula CKD-EPI 2012 (recomendada pela KDIGO - Doença Renal: Melhorando os Resultados Globais, KDIGO - diretrizes em 2012 e ADA (American Diabetes Association) diretrizes em 2014). Exames de função hepática, lipídios, glicemia e via sanguínea foram realizados às 0, 4, 8, 12 e 24 semanas em todos os pacientes de ambos os grupos. A ocorrência de sintomas foi registrada em todos os pacientes, incluindo coceira na pele, desconforto gastrointestinal, dor nas articulações, dor muscular, anormalidades mentais, erupção cutânea, acidentes cardíacos e cerebrais e outras reações raras de desconforto (consulte o Diagrama S1).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O software SPSS 18.0 foi utilizado para análise estatística; os dados das medidas foram relatados como média \pm DP. A diferença entre os dois grupos foi comparada pelo teste-t de duas amostras independentes para variáveis contínuas. Os dados de contagem foram relatados como número ou taxa, e o teste do χ^2 foi usado para comparação. Usamos o teste de ANOVA de duas vias para medições repetidas para testar as diferenças de TFG_e e ácido

TABELA 1. INFORMAÇÕES BÁSICAS DOS GRUPOS TRATAMENTO E CONTROLE.

	Grupo Tratamento (n=18)	Grupo Controle (n=20)
Gênero (M/F)	16/2	17/3
Idade (anos)	58,73 \pm 11,50	57,46 \pm 10,96
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	24,34 \pm 2,59	24,05 \pm 3,15
Pressão Sistólica (mmHg)	129,88 \pm 6,48	130,04 \pm 6,43
Pressão Diastólica (mmHg)	76,42 \pm 4,70	75,03 \pm 4,75
Curso do Diabetes (anos)	11,78 \pm 5,71	12,10 \pm 5,69
Neuropatia diabética no curso da doença (anos)	3,64 \pm 1,53	3,71 \pm 0,65
Retinopatia diabética (com/sem)	10/8	11/9
Neuropatia periférica diabética (com/sem)	9/9	9/11

úrico entre os dois grupos ao longo de 24 semanas. $P < 0,05$ foi considerado uma diferença estatisticamente significativa.

RESULTADOS

RETORNOS PERDIDOS

Dois pacientes do grupo de tratamento abandonaram o estudo, um com infecção do trato respiratório no primeiro mês após o tratamento e outro com desconforto gastrointestinal (os pesquisadores julgaram que esse sintoma pode estar relacionado a medicamentos terapêuticos); no total, 18 casos completaram o estudo. No grupo sem tratamento, dois pacientes perderam um retorno e, finalmente, vinte casos completaram o estudo.

CONDIÇÕES GERAIS

Não houve diferença estatística em termos de gênero, idade, índice de massa corporal, pressão arterial basal, diabetes mellitus e nefropatia diabética, complicações diabéticas entre os grupos de tratamento e não tratamento ($p > 0,05$); veja a Tabela 1.

TESTES LABORATORIAIS

Após o tratamento com 20 mg de febuxostat diariamente por 4 semanas, os níveis séricos de ácido úrico de nove pacientes no grupo de tratamento (50%) ficaram abaixo de 360 $\mu\text{mol/L}$; os níveis

séricos de ácido úrico de cinco casos no grupo de tratamento estavam abaixo de 360 $\mu\text{mol/L}$, com dose adicional de 40 mg de febuxostat diário às 8 semanas. Todos os pacientes atingiram a meta (níveis séricos de ácido úrico abaixo de 360 $\mu\text{mol/L}$). A dose média de febuxostat foi de 33,4 mg. Não houve diferença significativa nos níveis de sUA, SCr, cys-c, TFGe, proteína urinária de 24 horas e ACR entre os dois grupos antes do tratamento ($P > 0,05$). No entanto, houve diferenças significativas nesses marcadores entre os grupos nas 4, 8, 12 e 24 semanas após o tratamento ($P < 0,05$). Além disso, esses marcadores foram significativamente diferentes em diferentes momentos no grupo de tratamento ($P < 0,05$), conforme mostrado na Tabela 2, Tabela 3, Figura 1 e Figura 2.

REAÇÕES ADVERSAS

Nenhuma reação adversa ocorreu nos dois grupos, como eventos cardiovasculares, reações alérgicas graves, etc. Os resultados estão mostrados na Tabela 4.

DISCUSSÃO

O AU sérico elevado é um risco importante no desenvolvimento de ND, o que foi confirmado por uma pesquisa que mostra que o risco de diminuição anual da TFG de 3 ml/min/1,73m^2 aumentou

TABELA 2. NÍVEIS DE sUA, SCr, cys-c, TFGe ANTES E APÓS O TRATAMENTO (MÉDIA \pm DP).

Grupo	n	Período	sUA ($\mu\text{mol/L}$)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	cys-c (mg/L)	TFGe (mL/min)
Grupo tratamento	18					
Antes do tratamento			447,5 \pm 83,6	172,9 \pm 20,1	1,98 \pm 0,21	45,3 \pm 10,6
Tratamento por quatro semanas			370,5 \pm 72,1*▲	141,1 \pm 24,9*▲	1,35 \pm 0,16*▲	52,8 \pm 11,5*▲
Oito semanas			334,1 \pm 49,8*▲	139,8 \pm 35,1*▲	1,28 \pm 0,13*▲	50,9 \pm 13,7*▲
Doze semanas			297,4 \pm 51,1*▲	132,9 \pm 27,8*▲	1,30 \pm 0,22*▲	53,1 \pm 10,2*▲
Vinte e quatro semanas			301,2 \pm 46,9*▲	148,1 \pm 30,2*▲	1,33 \pm 0,33*▲	53,8 \pm 9,6*▲
Grupo Controle	20					
Antes do tratamento			423,4 \pm 51,2	157,7 \pm 38,3	1,55 \pm 0,291	46,8 \pm 9,0
Tratamento por quatro semanas			419,1 \pm 60,1	163,2 \pm 35,9	1,48 \pm 0,40	48,2 \pm 10,4
Oito semanas			427,8 \pm 46,8	153,3 \pm 29,8	1,53 \pm 0,33	45,6 \pm 11,7
Doze semanas			397,4 \pm 74,2	169,9 \pm 40,3	1,61 \pm 0,29	47,2 \pm 9,8
Vinte e quatro semanas			421,1 \pm 55,7	170,6 \pm 51,9	1,70 \pm 0,52	42,7 \pm 13,4

*Diferença significativa entre o Grupo Tratamento e o Grupo Controle ($P < 0,05$);

▲diferenças significativas antes e após o tratamento no Grupo Tratamento ($P < 0,05$).

TABELA 3. COMPARAÇÃO DE PROTEÍNA NA URINA DE 24 HORAS, ACR, N-ACETIL- β -D- (NAG)/CREATININA (Cr), β 2 GLOBULINA URINÁRIA (B2-MG)/CREATININA, α 1 GLOBULINA URINÁRIA (A1-MG)/CREATININA ENTRE OS GRUPOS TRATAMENTO E CONTROLE ANTES E APÓS O TRATAMENTO (MÉDIA \pm DP).

Período	Grupo	Proteína na urina de 24h (g/L)	ACR (mg/mmol)	NAG/Cr urinária (U/mmol)	β 2-MG/Cr urinária (mg/mmol)	α 1-MG/Cr urinária (mg/mmol)
Antes do tratamento	Tratamento	4,15 \pm 2,58	439,62 \pm 79,10	3,75 \pm 0,92	159,32 \pm 61,25	4,26 \pm 0,54
	Controle	4,02 \pm 2,67	441,06 \pm 78,52	3,54 \pm 0,83	161,19 \pm 62,01	4,31 \pm 0,52
Tratamento às quatro semanas	Tratamento	3,17 \pm 2,65* Δ	331,56 \pm 76,45* Δ	2,71 \pm 0,89* Δ	131,12 \pm 60,93* Δ	3,18 \pm 0,49* Δ
	Controle	4,10 \pm 2,58	441,45 \pm 78,68	3,59 \pm 0,82	161,42 \pm 62,19	4,37 \pm 0,50
Oito semanas	Tratamento	2,85 \pm 0,89* Δ	201,06 \pm 78,82* Δ	1,65 \pm 0,90* Δ	98,22 \pm 60,41* Δ	1,97 \pm 0,51* Δ
	Controle	4,21 \pm 2,66	442,96 \pm 79,04	3,63 \pm 1,01	162,05 \pm 61,97	4,45 \pm 0,53
Doze semanas	Tratamento	2,80 \pm 1,59* Δ	191,06 \pm 92,12* Δ	1,71 \pm 0,46* Δ	106,01 \pm 80,01* Δ	1,83 \pm 0,61* Δ
	Controle	4,81 \pm 2,09	501,32 \pm 79,65	3,90 \pm 1,81	222,05 \pm 49,31	5,12 \pm 1,09
Vinte e quatro semanas	Tratamento	3,07 \pm 1,21* Δ	191,06 \pm 92,12* Δ	2,32 \pm 1,06* Δ	126,01 \pm 60,98* Δ	2,08 \pm 0,30* Δ
	Controle	4,26 \pm 2,45	491,65 \pm 70,99	4,58 \pm 1,11	282,71 \pm 99,43	4,92 \pm 2,41

* Diferença significativa entre os grupos Tratamento e Controle ($P < 0,05$); Δ Diferenças significativas antes e após o tratamento no grupo Tratamento ($P < 0,05$).

Figura 1. Mudanças do ácido úrico em ambos os grupos ao longo do tempo.

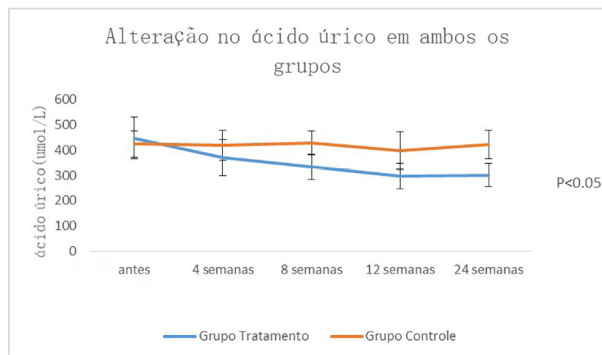
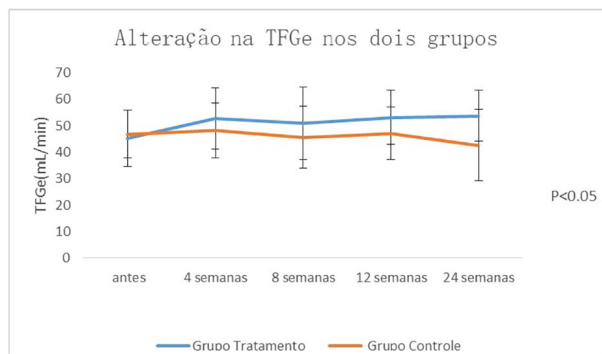


Figura 2. Mudanças na TFGe em ambos os grupos ao longo do tempo.



14% para cada elevação de ácido úrico sérico em 88,4 μ mol/L⁹. Pacientes com gota com DRC devem ser tratados com medicamentos para redução de

ácido úrico 4 a 8 semanas após o controle do ataque agudo de gota, até que o ácido úrico seja inferior a 6 mg/dL (360 μ mol/L), a menos que ocorram reações intolerantes ou adversas¹⁰. O Febuxostat, outro tipo de medicamento que pode inibir a produção de ácido úrico, foi recomendado como medicamento de primeira linha pelas diretrizes da ACR (American College of Rheumatology) em 2012. Vários estudos demonstraram que a insuficiência renal é um fator de risco para reações alérgicas cutâneas graves induzidas por alopurinol, especialmente na população chinesa Han¹¹. Portanto, pacientes com nefropatia diabética com nível sérico de ácido úrico superior a 360 μ mol/L foram selecionados neste experimento.

Nos últimos anos, estudos (incluindo estudos clínicos) mostraram que o ácido úrico alto pode causar danos renais, hipertensão e doenças cardiovasculares, o que nos leva a tratar pacientes com alto teor de ácido úrico com DRC para retardar o progresso da função renal. No entanto, ainda esperamos melhores pesquisas com amostras maiores, maior qualidade e maior duração para obter evidências mais conclusivas. Em nossa pesquisa, confirmamos que o febuxostat pode reduzir o nível de ácido úrico sérico em todos os pacientes com nefropatia diabética por CKD3, e o valor alvo do ácido úrico sérico pode ser facilmente alcançado, sem eventos adversos graves. A pesquisa confirmou a eficácia e segurança do febuxostat em pacientes com nefropatia diabética por CKD3.

TABELA 4. COMPARAÇÃO DA REAÇÃO ADVERSA NOS GRUPOS TRATAMENTO E CONTROLE. OS DADOS SÃO RELATADOS COMO N DE CASOS (%).

Grupo	N	Leucopenia	Lesão hepática	Náusea	Infecção	Eritema	Coceira	Ataque agudo de gota
Tratamento	18	1(5)	2(10)	2(10)	2(10)	1(5)	3(15)	0
Controle	20	2(10)	3(15)	1(5)	2(10)	1(5)	1(5)	0

P > 0,05 entre os grupos.

A terapia de redução de ácido úrico pode retardar a progressão da função renal em pacientes com DRC. O ácido úrico em pacientes e animais experimentais pode levar diretamente a lesões microvasculares nas arteríolas aferentes, causando danos às células endoteliais vasculares, acelerando a progressão da ND¹². O ácido úrico pode aumentar a expressão da renina e alterar a hemodinâmica da filtração glomerular através da angiotensina II, induzindo hipertensão sistêmica e hipertensão glomerular, bem como lesão tubular intersticial renal, resultando finalmente em esclerose glomerular e fibrose intersticial^{13,14}. Uma pesquisa recente de Hong¹⁵ mostrou que a hiperuricemia pode induzir sobrecarga mitocondrial de cálcio mediada pelo trocador Na⁺/Ca²⁺, que pode causar disfunção endotelial. A hiperuricemia também pode promover a secreção de citocinas como fator de necrose tumoral alfa, fator de crescimento de transformação β 1 e quimiocinas de células mononucleares-1 etc., resultando em uma reação em cascata inflamatória, que por sua vez causa danos renais¹⁶. Nas situações de diabetes mellitus, vários distúrbios transferenciais do substrato metabólico levam à síntese anormal de ATP, que afetam a função normal das células epiteliais tubulares renais e, em seguida, ocorrem lesões tubulares renais e fibrose¹⁷. Nosso experimento mostrou que os níveis de SCr, Cys-C e TFG α foram significativamente diferentes no grupo de tratamento após 4, 8, 12 e 24 semanas de tratamento, e comparados aos de antes do tratamento, que mostraram que a redução do ácido úrico poderia melhorar função renal e retardar o progresso da insuficiência renal em pacientes com nefropatia diabética na DRC estágio 3.

Através do tratamento de redução de ácido úrico, os níveis de α 1-MG, NAG urinário e β 2-mg na urina, que podem refletir a lesão tubular renal, foram todos reduzidos. Sugere-se que, reduzindo a liberação de citocinas e bloqueando o efeito da reação inflamatória em cascata, a redução do ácido úrico possa mitigar a disfunção mitocondrial dos túbulos renais, causada

por hiperglicemia e alto nível de ácido úrico¹⁶. Mais experimentos clínicos e animais são necessários para confirmar esta hipótese. Em nosso experimento, observou-se que, com a redução do ácido úrico, os altos níveis urinários de NAG, β 2-MG e β 2-MG foram revertidos com o febuxostat, sugerindo que o dano tubular renal pode ser aliviado com a diminuição do ácido úrico.

A albuminúria pode prever o grau de disfunção renal na ND, que é de grande importância para monitorar o efeito curativo da nefropatia diabética. Annayya R mostrou que a quantidade de proteína urinária em pacientes com DM2 estava positivamente correlacionada com o ácido úrico sérico em seu estudo¹⁸. Todos os pacientes apresentaram proteinúria neste experimento, e não houve diferença significativa nas proteínas urinárias entre os dois grupos antes do tratamento. Após o tratamento com redução de ácido úrico, a quantidade de proteinúria diminuiu significativamente. Esses resultados indicaram que a redução do ácido úrico pode diminuir a proteinúria em pacientes com nefropatia diabética estágio 3 da DRC, protegendo a função renal, o que é consistente com estudos anteriores.

Atualmente, as diretrizes da ACR, EULAR (Liga Européia Contra Reumatismo) e APLAR (Liga Ásia-Pacífico de Associações de Reumatologia) não recomendam a redução de ácido úrico em pacientes com hiperuricemia assintomática devido à falta de estudos clínicos randomizados prospectivos. É controverso se é necessário reduzir o ácido úrico em pacientes com hiperuricemia assintomática; o tempo exato para tratá-lo ou o medicamento exato a ser usado são desconhecidos. Nossos resultados corroboram o tratamento agressivo se o ácido úrico sérico estiver superior a 360 μ mol/L. No entanto, devido ao tamanho limitado da amostra, tempo curto de observação, único centro de pesquisa e não ter um grupo placebo, nossos conclusões não são tão confiáveis.

CONCLUSÃO

O Febuxostat pode reduzir com segurança o ácido úrico e melhorar a função renal efetivamente em pacientes com nefropatia diabética em estágio 3 da DRC. É necessária uma pesquisa clínica multicêntrica com um grande tamanho de amostra para confirmar ainda mais os resultados.

AGRADECIMENTOS

Os autores desejam agradecer a todos os pacientes por sua participação nesta pesquisa. O estudo foi patrocinado pelo Segundo Hospital Afiliado da Universidade Médica de Wenzhou.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Huang Wen coletou amostras, realizou processamento de dados e estatísticas. Zhu Yongling realizou o acompanhamento e a coleta de dados dos pacientes. Zheng Shuying acompanhou os pacientes. Wang Jiali contribuiu para o manuscrito. Zhao Yanling projetou a pesquisa e enviou o artigo. Todos os autores concordaram com a interpretação dos dados e os resultados. Todos os autores revisaram e aprovaram o manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores informam que não há conflitos de interesse.

MATERIAL SUPLEMENTAR

O seguinte material on-line está disponível para este artigo:

Diagrama S1: Efeito do febuxostat na função renal em pacientes com nefropatia diabética por DRC 3.

REFERÊNCIAS

- Zhang L, Long J, Jiang W, Shi Y, He X, Zhou Z, et al. Trends in chronic kidney disease in China. *N Engl J Med*. 2016 Sep;375(9):905-6.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Rolka D, Williams DE, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014 Jul;371(16):1514-23.
- Roncal CA, Mu W, Croker B, Reungjui S, Ouyang X, Tabah-Fisch I, et al. Effect of elevated serum uric acid on cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jan;292(1):F116-22.
- Tao M, Pi X, Ma X, Shi Y, Zhang Y, Gu H, et al. Relationship between serum uric acid and clustering of cardiovascular disease risk factors and renal disorders among Shanghai population: a multicentre and cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019 Mar;9(3):e025453.
- Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat versus placebo randomized controlled trial regarding reduced renal function in patients with hyperuricemia complicated by chronic kidney disease stage 3. 2018 Dec;72(6):798-810.
- Zeng XX, Tang Y, Hu K, Zhou X, Wang J, Zhu L, et al. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: a PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e0161.
- Smolen LJ, Gahnjc, Mitri G, Shiozawa A. Febuxostat in the management of gout: a cost effectiveness analysis. *J Med Econ*. 2016;19(3):265-76.
- Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):2035-43.
- Macias N, Goicoechea M, Vinuesa MS, Verdalles U, Luño J. Urate reduction and renal preservation: what is the evidence?. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Dec;15(12):386.
- Abdellatif AA, Elkhaili N. Management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease. *Am J Ther*. 2014 Nov/Dec;21(6):523-34.
- Sun L, Xie P, Wada J, Kashihara N, Liu FY, Zhao Y, et al. Rap1b GTPase ameliorates glucose-induced mitochondrial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Dec;19(12):2293-301.
- Ran J, Ma J, Liu Y, Tan R, Liu H, Lao G. Low protein diet inhibits uric acid synthesis and attenuates renal damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes Res*. 2014;2014:287536. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/287536>
- Feig DI, Madere M, Jalal DI, Sánchez-Lozada G, Johnson RJ. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr*. 2013;162(5):896-902. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.078>
- Johnson RJ, Lanasa MA, Sánchez-Lozada G, Rodriguez-Iturbe B. The discovery of hypertension: evolving views on the role of the kidneys, and current hot topics. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015 Feb;308(3):F167-78. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00503.2014>
- Hong Q, Qi K, Feng Z, Huang Z, Cui S, Wang L, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction via mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchanger-mediated mitochondrial calcium overload. *Cell Calcium*. 2012 May;51(5):402-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2012.01.003>
- Kushiyama A, Okubo H, Sakoda H, Kikuchi T, Fujishiro M, Sato H, et al. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(2):291-8. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.234559>
- Nomura J, Busso N, Ives A, Tsujimoto S, Tamura M, So A, et al. Febuxostat, all inhibitor of xanthine oxidase, suppresses lipopolysaccharide-induced MCP-1 production via MAPK phosphatase-1-mediated inactivation of JNK. *PLoS One*. 2013 Sep;8(9):e75527. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075527>
- Aroor AR, Jia G, Habibi J, Sun Z, Ramirez-Perez FI, Bady B, et al. Uric acid promotes vascular stiffness, maladaptive inflammatory responses and proteinuria in western diet fed mice. *Metabolism*. 2017 Sep;74:32-40.