



Hiperuricemia e risco cardiovascular

Joana M Ribeiro
Serviço de Cardiologia
CHUC

XXXVIII Curso de Reumatologia: Ciência na prática
28 fevereiro – 1 março 2019



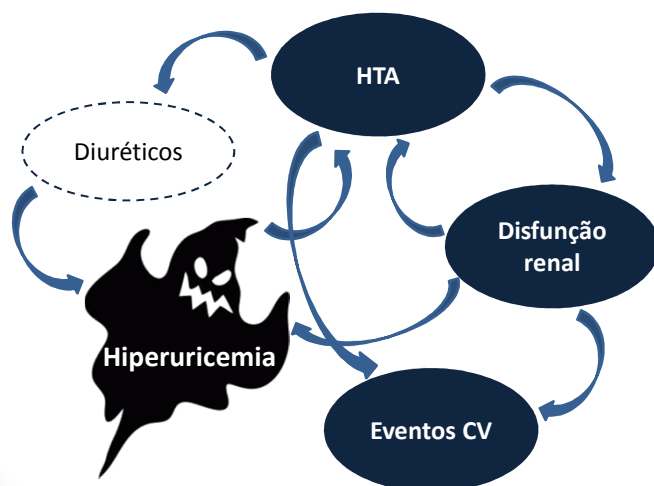
Hiperuricemia – um verdadeiro marcador de risco Cardiovascular?

- A hiperuricemia está associada a maior incidência de HTA, eventos cardiovasculares e disfunção renal mas...

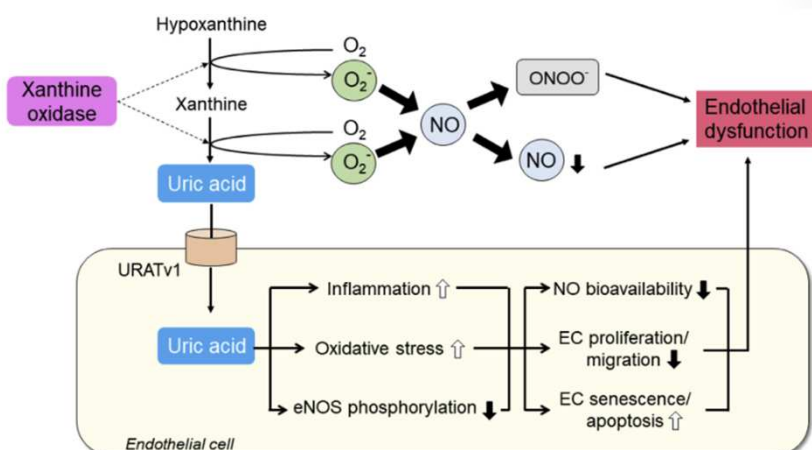
Causa ou consequência?



Hiperuricemia – um verdadeiro marcador de risco Cardiovascular?



Hiperuricemia – um verdadeiro marcador de risco Cardiovascular?



Fonte: Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y and Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis*. 2018 Nov;278:226-231

Hiperuricemia – um verdadeiro marcador de risco Cardiovascular?

- Apesar de a hiperuricemia se associar frequentemente a vários fatores de risco CV, que são importantes fatores de confundimento nos vários estudos, **a evidência aponta para:**
 - A **hiperuricemia** é um preditor independente para o surgimento de **HTA de novo**
 - A maioria dos estudos aponta para uma **relação independente entre hiperuricemia e risco cardiovascular**, incluindo mortalidade cardiovascular e mortalidade global, que é particularmente mais evidente nas mulheres e nos indivíduos mais jovens
 - A relação entre os **níveis séricos de ácido úrico (AU)** e o **risco cardiovascular** parece ser traduzida numa curva em J, pelo que níveis muito baixos de AU também se associam a uma maior incidência de eventos cardiovasculares



Hiperuricemia – um verdadeiro marcador de risco Cardiovascular?



Hiperuricemia – Como e quando tratar?



Hiperuricemia – Quando tratar?

- O que nos dizem as recomendações, na doença coronária e na insuficiência cardíaca?

7.1.3.3.8 *Allopurinol*. Allopurinol, an inhibitor of xanthine oxidase that reduces uric acid in persons with gout, is also anti-anginal. There is limited clinical evidence but, in a randomized crossover study of 65 patients with SCAD, allopurinol 600 mg/day increased times to ST-segment depression and to chest pain.³²³ In renal impairment, such high doses may have toxic side-effects. In optimally treated SCAD patients, allopurinol reduced vascular oxidative stress,²⁰⁶ while in heart failure patients it conserved ATP.³²⁴

Hyperuricaemia and gout are common in HF and may be caused or aggravated by diuretic treatment. Hyperuricaemia is associated with a worse prognosis in HFrEF.⁴⁴⁸ The current European League Against Rheumatism (EULAR) guideline for the management of gout recommends that urate-lowering therapy (ULT) is indicated in patients with recurrent acute flares, arthropathy, tophi or radiographic changes of gout, aiming to maintain a serum urate level below the saturation point for monosodium urate [$<357 \mu\text{mol/L}$ ($<6 \text{ mg/dL}$)].⁴⁴⁹

Guidelines de DC estável



- Alopurinol como antianginoso
- Sem referência a redução do AU para prevenção de eventos

Guidelines de IC



- Tratamento para doentes sintomáticos – semelhante às indicações para doentes sem IC



Hiperuricemia – Quando tratar?

Crises recorrentes

Tofos gotosos

Artropatia

Lítise renal (uratos)



Hiperuricemia – Como tratar?

Controlo AU sérico



• Alopurinol

Ou

• Febuxostato



• Uricosúrico

Controlo de sintomas



• Colchicina

Ou

• AINEs

Ou

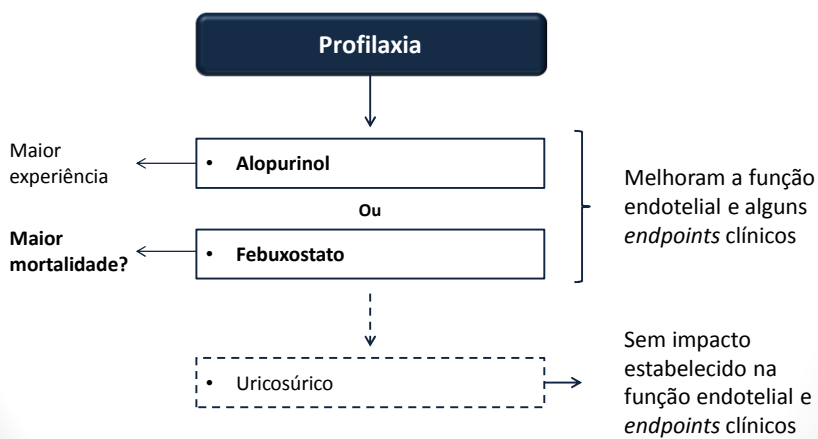
• Corticóides



Alvo: AU sérico < 6mg/dL

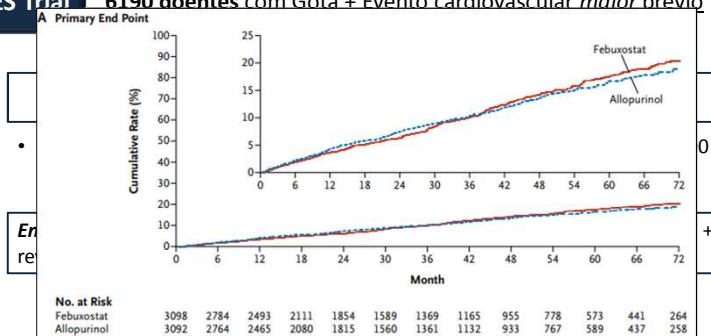


Tips and Tricks – Tratamento da hiperuricemia e gota no doente CV



Tips and Tricks – Tratamento da hiperuricemia e gota no doente CV

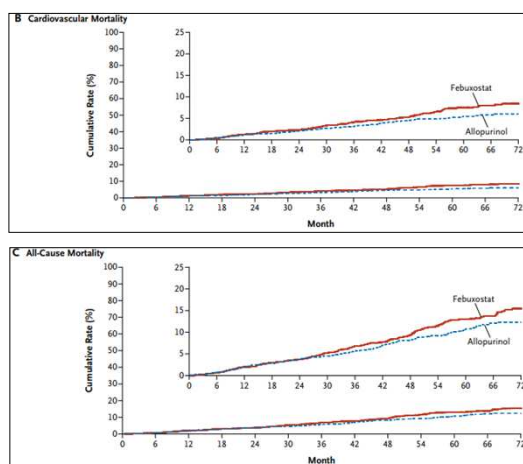
CARES Trial 6190 doentes com Gota + Evento cardiovascular maior prévio



Tips and Tricks – Tratamento da hiperuricemia e gota no doente CV

CARES Trial

6190 doentes com Gota + Evento cardiovascular *major* prévio



Tips and Tricks – Tratamento da hiperuricemia e gota no doente CV

Tratamento das crises

• Colchicina



- Segura do ponto de vista CV
- Contraindicada na disfunção renal grave

Ou

• AINEs



- Contraindicados na IC (agravamento, reinternamentos)
- Contraindicados na DC (aumento de eventos CV)

Ou

• Corticóides



- Retenção hidrossalina, agravamento IC

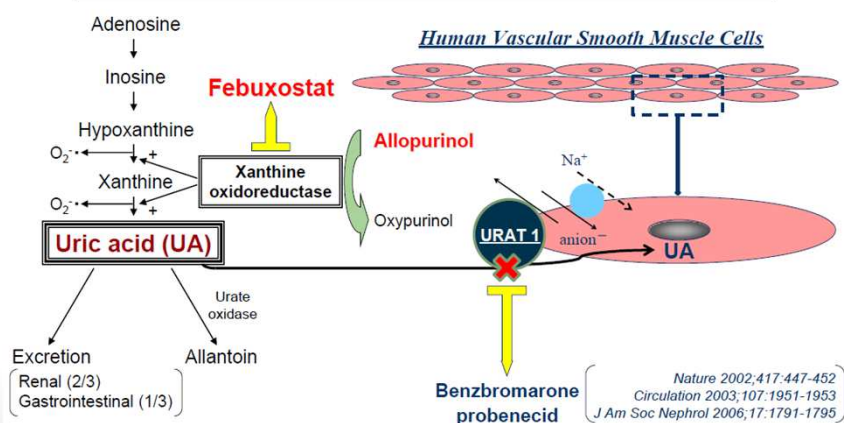
Tips and Tricks – controlo do risco CV em doentes com gota

Drug Name	Effect on serum uric acid	Magnitude of effect	Mechanism of effect
Losartan	↓	20–25% ↓	Uricosuric effect
Diuretics	↑	6–19% ↑	↑ Uric acid reabsorption in proximal tubule
Beta-blockers	↑	6–9% ↑	Unclear
ACE inhibitors	↔ (but attenuates rise caused by diuretics)	–	Uricosuric effect
Calcium channel blockers	↓	3–10% ↓	Uricosuric effect
Alpha blockers	↔	–	–
HmG CoA reductase inhibitors ^a	↓	3.6–12% ↓	Uricosuric effect
Fenofibrate	↓	20% ↓	Presumed inhibition of URAT 1 transporter
Acetylsalicylic acid	↑ at low doses, ↓ at higher doses	6% ↑ with low doses	High doses are uricosuric, low dose causes uric acid retention

Fonte: Borghi C, Rosei EA, Bardin T *et al.* Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015;33(9):1729-41

Haverá lugar para o tratamento da hiperuricemia assintomática?

Production and Metabolism of Uric Acid



Fonte: Kojima S; Matsui K, Hiramitsu S *et al.* Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FREED)

Haverá lugar para o tratamento da hiperuricemia assintomática?

FREED Trial

1070 doentes com Hiperuricemia (AUs 7-9 mg/dL) e pelo menos 1 fator de risco:

- HTA
- DM2
- DRC (eTGF 30-60mL/min/1.73m²)
- História de doença cardiocerebrovascular



- Dose titulada até 40 mg

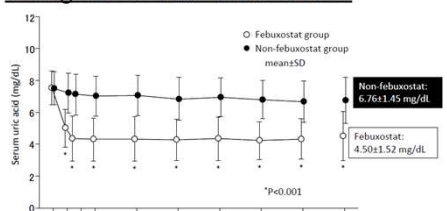
- Uso de alopurinol 100 mg à descrição do investigador

Endpoint primário: Morte CV + Eventos cerebrovasculares + SCA + Internamento por IC + doença aterosclerótica com necessidade de tratamento + Disfunção renal + FA de novo + Morte por outras causas



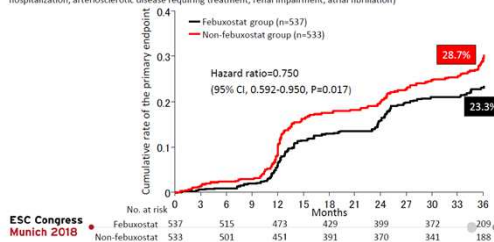
Haverá lugar para o tratamento da hiperuricemia assintomática?

Changes in serum uric acid level



Primary End Point

(Composite of death due to any cause, cerebrovascular disease, non-fatal coronary artery disease, heart failure requiring hospitalization, arteriosclerotic disease requiring treatment, renal impairment, atrial fibrillation)



Mensagens finais

- ✓ A **hiperuricemia** está associada ao risco de desenvolver HTA e eventos cardiovasculares
- ✓ O maior risco cardiovascular parece estar, pelo menos em parte associado com a ação da xantina-oxirreductase
- ✓ **Não existem, até ao momento, recomendações para o tratamento da hiperuricemia assintomática**
- ✓ No tratamento das crises de gota nos doentes de elevado risco cardiovascular **evitar os AINEs e os corticóides**
- ✓ Os **inibidores da xantina-oxirreductase** parecem estar associados a uma redução dos eventos cardiovasculares
- ✓ O **febuxostato** poderá estar associado a uma maior mortalidade cardiovascular e global, em comparação com o alopurinol



Referências

- Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:102–110.
- Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM* 2013;106:647–658.
- Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131:7–13.
- Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42
- Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y and Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis*. 2018;278:226-231
- Borghi C, Rosei EA, Bardin T et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015;33(9):1729-41
- White WB, Saag KG, Becker MA et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200-1210
- Kojima S; Matsui K, Hiramitsu S et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDY (FREED). ESC Congress 2018, Munich
- Choi H, Neogi T, Stamp L et al. New Perspectives in Rheumatology: Implications of the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities Trial and the Associated Food and Drug Administration Public Safety Alert. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1702-1709
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003





**Obrigada pela
vossa atenção!**

