

MANOEL BARROS BÉRTOLO

HIPERURICEMIA E GOTA : EXPERIÊNCIA EM  
HEMODIALISADOS

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas, para obtenção  
do Título de Mestre em Medicina,  
área de concentração Medicina  
interna.

Orientadora: Profa. Dra. Lilian Tereza Lavras Costallat

Campinas-SP

1992

Aos meus pais, Apolinar e Carmen,

aos meus filhos Beatriz e Marcos.

à Ingrid.

## AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Lilian Tereza Lavras Costallat, pelo apoio e incentivo durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Adil Muhib Samara, pela amizade e apoio durante a minha formação em Reumatologia e pelos constantes ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Gentil Alves Filho, que me recebeu no Serviço de Hemodiálise do HC-UNICAMP.

À Profa. Dra. Denise Yvone Janovitz Norato, pela realização da análise estatística.

À Dra. Verônica pelo estudo radiográfico.

## ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO.....	1
1.1.	CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE HIPERURICEMIA E GOTA.....	1
1.2.	PATOGENIA DA HIPERURICEMIA.....	4
1.2.1.	AUMENTO DA PRODUÇÃO DE ÁCIDO ÚRICO.....	4
1.2.2.	DIMINUIÇÃO DA EXCREÇÃO DE ÁCIDO ÚRICO.....	6
1.3.	PATOGENIA DA CRISE ARTICULAR.....	7
2.	HIPERURICEMIA E GOTA SECUNDÁRIA.....	11
2.1.	DOENÇAS HEMATOLÓGICAS.....	11
2.2.	GOTA SATURNÍNICA.....	12
2.3.	INANIÇÃO.....	12
2.4.	PSORÍASE.....	12
2.5.	SARCOIDOSE.....	13
2.6.	ENDOCRINOPATIAS.....	13
2.7.	HIPERTENSÃO E ATEROSCLEROSE.....	13
2.8.	OBESIDADE.....	14
2.9.	DIURÉTICOS.....	14
2.10.	ÁLCOOL.....	15
2.11.	OUTRAS DROGAS.....	15
2.12.	INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA.....	16

3.	MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES NOS HEMODIALISADOS.....	17
3.1.	SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO.....	18
3.2.	OXALOSE.....	19
3.3.	ESPONDILOARTROPATIA DESTRUTIVA.....	19
3.4.	CONDROLISE DO QUADRIL.....	20
3.5.	AMILOIDOSE.....	20
3.6.	OSTEOARTROPATIA EROSIVA AZOTÊMICA.....	21
3.7.	ARTRITE SÉPTICA.....	22
3.8.	ALUMINOSE.....	23
3.9.	DEPÓSITO DE HIDRÓXIAPATITA.....	24
3.10.	PSEUDOGOTA.....	24
3.11.	OSTEODISTROFIA RENAL.....	24
3.12.	GOTA.....	25
4.	OBJETIVOS.....	27
5.	MATERIAL E MÉTODOS.....	28
5.1.	CASUÍSTICA.....	28
5.2.	PROCEDIMENTOS.....	28
5.2.1.	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	28
5.2.2.	AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	29
5.2.3.	AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA.....	29
5.2.4.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30

6.	RESULTADOS.....	31
7.	DISCUSSÃO.....	37
8.	CONCLUSÕES.....	43
9.	RESUMO.....	44
10.	SUMMARY.....	46
11.	BIBLIOGRAFIA.....	48

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE HIPERURICEMIA E GOTA

O ácido úrico (2,6,8-trioxipurina), no homem, provém da oxidação da xantina e hipoxantina por ação da xantina oxidase<sup>102</sup>.

Os níveis normais de ácido úrico pelo método da uricase são de 3 a 7mg/dl para o homem e de 3 a 6mg/dl para a mulher<sup>60</sup>. Contudo, estes valores podem sofrer variações de acordo com a idade, raça, hábito alimentar, peso, área de superfície corporal, classe social e outras variáveis<sup>51</sup>. Nas aves o produto final do metabolismo das purinas endógenas (ribonucleotídeos) e exógenas (alimentares) é a alantoína, por ação da uricase sobre o ácido úrico, sendo o homem a única espécie animal susceptível a desenvolver hiperuricemia e gota. As fontes de purina endógena são a PP-ribose-P mais glutamina, que se convertem em fosforribosilamina, consistindo esta na síntese "de novo", propriamente dita de um lado, e de outro os ribonucleotídeos purínicos como produtos do catabolismo de ácidos nucleicos (RNA e DNA)<sup>69</sup>.

A definição de hiperuricemia é melhor entendida em termos de líquidos orgânicos supersaturados de urato que em relação à da solução aquosa, é da ordem de 6,4 a 6,8mg/dl<sup>82</sup>. A maioria dos estudos, revela valores médios de 5mg/dl com

desvio padrão de 2,5mg/dl para o homem<sup>93</sup>. Para a mulher, os valores são um pouco inferiores, porém os níveis de ácido úrico se elevam depois da menopausa, paralelamente às taxas de colesterolemia, trigliceridemia etc., aumentando a incidência da doença<sup>5</sup>.

Indivíduos com hiperuricemia não devem ser encarados como gotosos, uma vez que nem todos desenvolvem a doença, sendo definidos como hiperuricêmicos assintomáticos<sup>47</sup>. Na hiperuricemia assintomática os níveis séricos de ácido úrico estão acima de 7,0mg/dl e não devem ser acompanhados de artrite, tofo ou nefrolitíase e nem ser relacionados com o uso de drogas ou doenças que apresentem hiperuricemia. Portanto a hiperuricemia assintomática deve ser encarada apenas como um fator de risco para o desenvolvimento da gota, devendo o tratamento ser considerado tão somente quando ocorrer a doença<sup>21</sup>.

A gota é um distúrbio metabólico decorrente da precipitação de cristais de urato de sódio nos tecidos, sendo caracterizada por<sup>68</sup>: 1.Aumento da concentração de urato no soro; 2.Crises recorrentes de artrite aguda; 3.Presença de agregados de cristais de urato monossódico periarticular (tofo); 4.Doença renal envolvendo glomérulos, túbulos, interstício e vasos sanguíneos e 5.Urolitíase.

Não se reconhece uma distribuição étnica, geográfica ou climática característica da doença, embora os pacientes acometidos pertençam usualmente a uma melhor classe social<sup>18,19,100,111</sup>.

Acomete na maioria das vezes o sexo masculino (95%)



entre a quarta e quinta décadas da vida, com antecedentes reumáticos geralmente ausentes<sup>30,55</sup>; no sexo feminino ocorre predominantemente após a menopausa<sup>65</sup>. A prevalência da gota é de 2 a 2,6/1000, aumentando com a idade, e a incidência é de 3,2/1000 em homens brancos e de 0,5/1000 em mulheres brancas, segundo estudos de Framingham<sup>1</sup>.

Nas suas formas completas, apresenta três estágios clínicos: artrite gotosa aguda, gota intercrítica e gota tofácea crônica<sup>80</sup>. A artrite gotosa aguda ocorre inicialmente em surtos agudos ou sub-agudos de artrite de duração e intensidade variáveis, geralmente monoarticulares e de localização nos membros inferiores<sup>117</sup>. Os períodos intercríticos são de acalmia completa e as crises costumam ceder ao uso da colchicina em doses eficazes<sup>31</sup>. Pode ou não evoluir para poliartrite crônica, nefrite gotosa e deposição de sais de urato nos tecidos<sup>10,27,43</sup>.

A gota secundária pode ser decorrente do estado de hipercatabolismo presente em diversas patologias ou ainda por uso de algumas drogas<sup>58</sup>. Entre estas doenças se destacam as hemopatias mieloproliferativas como a policitemia vera, a metaplasia mielóide, a leucemia mielóide crônica e mieloma múltiplo<sup>58</sup>. Os diuréticos principalmente os tiazídicos, estão entre as drogas que mais frequentemente levam a hiperuricemia secundária, mas também pirazinamida, etambutol, quimioterápicos, ácido nicotínico e salicilatos em baixas doses<sup>16,104,105,129</sup>.

Na gota secundária, a uricemia costuma ser bem mais elevada que na gota primária, visto que é decorrente da degradação

nucleoprotéica em grandes proporções, embora o número de crises seja relativamente menor<sup>6,28</sup>.

Hiperuricemia e gota têm sido descritas em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise<sup>63</sup>. Algumas informações preliminares, a respeito da hiperuricemia e da gota, parecem pertinentes na compreensão das manifestações osteoarticulares em hemodialisados.

## **1.2. PATOGENIA DA HIPERURICEMIA**

A patogenia da hiperuricemia e da gota pode ser explicada através de<sup>102</sup>: 1.aumento da produção de ácido úrico e 2.diminuição da excreção de ácido úrico.

### **1.2.1. Aumento da produção de ácido úrico**

O aumento da produção de ácido úrico resulta de três fontes principais<sup>102</sup>: 1.aumento da biossíntese "de novo" das purinas; 2.aumento do catabolismo do ácido nucleico e 3.dieta rica em purinas. Alguns estudos demonstram que a hiperuricemia não deve ser atribuída à absorção anormal dos precursores da purina<sup>131,116</sup>. Apesar da nítida relação entre a gota e a hiperuricemia, em cerca de um quinto dos casos, os níveis de ácido úrico são normais mesmo durante as crises<sup>113</sup>.

A hiperprodução de ácido úrico ocorre com uma frequência aproximada de 10% em pacientes gotosos, podendo ocorrer como consequência de um erro conhecido no metabolismo, ou ainda desconhecido<sup>102</sup>.

A biossíntese das purinas e produção do ácido úrico é determinada em sua maior parte pela enzima amidofosforribosil transferase. A atividade dessa enzima é regulada pela viabilidade de seu substrato, o fosforribosil-pirofosfato (PRPP), ou pela concentração de seus inibidores ribonucleotídeos, ácido guanílico, ácido inosínico e ácido adenílico<sup>24</sup>.

A PP-ribose-P converte a amidofosforribosil-transferase inativa em ativa e esta é convertida outra vez em inativa à custa de nucleotídeos purínicos. A forma ativa é constituída por pequenas moléculas de peso igual a 133.000 enquanto a inativa é de aproximadamente 270.000. Isto significa que quanto maior o teor de PP-ribose-P e glutamina, maior será a síntese de purina "de novo" por inibição do mecanismo de "feedback" mediado pela amidofosforribosil-transferase<sup>67</sup>.

Existem outras anormalidades enzimáticas que determinam um aumento da síntese de purina no homem, embora poucas tenham sido adequadamente demonstradas e com correspondência clínica<sup>113</sup>. Todas essas alterações enzimáticas acabam resultando num aumento da PP-ribose-p<sup>102</sup>.

A deficiência das enzimas glicose-6-fosfatase<sup>56</sup>, hipoxantina guanina fosforribosil transferase (HGPRT) seja na sua forma parcial ou completa<sup>71,72,129</sup> (esta última resultando na

síndrome de Lesch Nyhan<sup>26</sup>) são algumas dessas alterações enzimáticas, além do aumento da enzima PRPP sintetase e o aumento da glutamina<sup>59,67</sup>.

Estudos atuais demonstram que a dieta rica em purinas, outrora muito discutida como fator de hiperuricemia, não eleva o ácido úrico acima de 1mg/dl<sup>113,124</sup>.

### 1.2.2. Diminuição da excreção de ácido úrico

A diminuição da excreção do ácido úrico deve ser estudada com relação à depuração renal de ácido úrico diminuída, não se admitindo mais que um mecanismo extra renal possa estar envolvido<sup>119</sup>.

Aproximadamente dois terços a três quartos da produção total do ácido úrico são eliminados pelos rins e o restante através do trato gastrointestinal, e sujeito à uricólise intestinal por bactérias<sup>121</sup>.

Até há alguns anos, o mecanismo de excreção renal resumia-se em três componentes, aos quais acrescentou-se um quarto nesses últimos anos<sup>81,41</sup>: 1.filtração glomerular completa do ácido úrico; 2.reabsorção quase que total (90 a 93%); 3.secreção tubular de aproximadamente 50% do ácido úrico reabsorvido e, 4.reabsorção tubular pós secreção ao redor de quatro quintos do ácido úrico secretado. Quatro hipóteses devem ser encaradas na hiperuricemia de origem renal<sup>11,75,106</sup>: 1.diminuição da filtração glomerular;

2.aumento da reabsorção tubular pré secreção; 3.Diminuição da secreção tubular e 4. Aumento da reabsorção pós secreção.

Alguns fatores influenciam o transporte renal de urato. Uma longa lista de agentes farmacológicos podem interferir com a aceleração da reabsorção e secreção<sup>96</sup>. Fisiologicamente os fatores que modulam a excreção de urato são o pH intratubular, fluxo tubular e o fluxo plasmático renal. Os dois primeiros têm importância na precipitação de ácido úrico e urato dentro dos ductos coletores e o terceiro é importante na secreção de urato. Algumas doenças, como hipertensão, eclâmpsia e anemia falciforme levam a uma hiperuricemia por redução na filtração glomerular por diminuição do fluxo plasmático renal. Os ácidos orgânicos tais como ácido lático, ácido betahidroxibutírico, ou ácido acetoacético inibem a secreção de urato<sup>41,57,125</sup>. Assim sendo, cetoacidose diabética, acidose lática ou cetose por inanição resultam em altos níveis de urato plasmático devido à inibição da excreção urinária<sup>54</sup>. A elevação do lactato plasmático é a maior causa de hiperuricemia no alcoolismo, exercícios pesados, toxemia gravídica, "stress" e grande perda de peso no obeso<sup>40,85</sup>.

### 1.3. PATOGENIA DA CRISE ARTICULAR

Ainda não se sabe exatamente o mecanismo que desencadeia a crise gotosa. Diversos fatores devem participar da patogenia da crise aguda de gota tais como<sup>50,64,76</sup>: 1.fluidos orgânicos

supersaturados de ácido úrico; 2.formação e precipitação dos cristais; 3.leucotaxia e fagocitose dos cristais; 4.atuação das enzimas lisossômicas; 5.ativação do fator de Hageman; 6.participação do complemento; 7.atuação de cininas-bradicininas.

A relação entre hiperuricemia e a crise parece não ser absoluta, podendo existir indivíduos hiperuricêmicos sem crise e normouricêmicos em crise<sup>113</sup>.

Gotosos tratados e controlados, com uricemia normal, eventualmente apresentam crises, ainda que não muito intensas. O achado de uricemia normal em doentes em plena crise não é assim tão incomum<sup>111</sup>. No entanto, estudos epidemiológicos revelam que a frequência das crises guarda relação direta com os níveis de ácido úrico quando acima dos limites críticos, isto é, em torno de 7,0 a 7,5mg/dl<sup>121</sup>.

Admite-se um mecanismo de ordem vascular na crise, uma vez que verificou-se um aumento notável do aporte sanguíneo na extremidade comprometida, possivelmente por vasodilatação intensa<sup>2</sup>. Isto favorece a precipitação de cristais de ácido úrico, pois o meio se torna ácido<sup>127</sup>.

A participação do ácido úrico na crise gotosa foi demonstrada em estudos experimentais, onde após a aplicação de microcristais de ácido úrico desencadeou-se uma resposta inflamatória exuberante nos tecidos sub-cutâneos, pele e articulações, semelhante à crise gotosa<sup>84</sup>. Demonstrou-se ainda, que com o uso de colchicina, essa resposta poderia ser prevenida<sup>31</sup>.

Agudelo<sup>2</sup>, após a injeção de microcristais de urato de sódio na cavidade articular, observou vasodilatação, edema, migração de polimorfonucleares (PMN), seguidos de aumento da pressão intraarticular, atividade quimiotática e aumento de leucócitos PMN, no líquido sinovial com fagocitose de cristais de urato.

Os cristais fagocitados pelos neutrófilos, são então digeridos pela verdoperoxidase láctica leucocitária, ou lesam os leucócitos e são novamente reingeridos, recompondo o ciclo inflamatório<sup>2</sup>. Neste, participa a ativação de sistemas lisossomiais dos fagócitos, que são destruídos e liberam enzimas livres no interstício celular ou na cavidade articular, e se constitui em mecanismo de essencial importância na patogenia da inflamação<sup>86</sup>.

A glicólise anaeróbica dos leucócitos determina uma diminuição do ph, resultante da produção do ácido láctico. A queda do ph tem sido postulada como propagadora da gota aguda<sup>122</sup>.

Os cristais de urato ligam-se avidamente à imunoglobulina G e albumina<sup>20,48,120</sup>. A absorção de imunoglobulinas é a responsável pela ativação do complemento<sup>122</sup>. Alguns estudos realizados com cristais aspirados de articulações inflamadas, demonstraram IgG e albumina aderentes à superfície<sup>48,76</sup>.

Por serem eletricamente negativos, os cristais de urato ativam o fator XII (Hageman), ocasionando aumento da permeabilidade, ativação das bradicininas e cininas que encontram-se aumentadas no líquido sinovial em até 50 vezes,

durante a crise aguda de gota<sup>34</sup>. Esses fatores induzem a uma vasodilatação com aumento da permeabilidade vascular, marginação e migração dos leucócitos. Contudo uma resposta inflamatória aguda aos cristais de urato também pode ocorrer na ausência desse mecanismo. O sistema do complemento pode estar envolvido nesta resposta inflamatória aguda aos cristais de urato como um ativador alternativo ou concomitante<sup>96</sup>. Não se pode estabelecer ainda qual dentre esses mecanismos referidos é o maior responsável pelo desencadeamento da artrite gotosa, devendo-se valorizar a sua integração para que isso ocorra.

Os sais de monourato devem estar supersaturados nos líquidos orgânicos e devem existir condições favorecedoras locais para sua precipitação<sup>111</sup>. A supersaturação é uma necessidade, mas não é uma condição suficiente.

A temperatura local parece favorecer a precipitação dos cristais e conseqüente formação de tofos, visto que há certa predileção pelas regiões mais frias do corpo, o pavilhão auricular, a ponta do nariz, a primeira metatarsofalangiana, etc., o que não explica, no entanto, ocorrência de depósitos de urato em outras áreas não frias e nas superfícies extensoras dos tendões<sup>113</sup>.



## 2. HIPERURICEMIA E GOTA SECUNDÁRIA

Hiperuricemia e gota secundária podem ocorrer como consequência a diversas patologias e uso de drogas. As doenças que mais frequentemente levam a hiperuricemia são: doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, policitemia secundária, hemoglobinopatias, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo, alcoolismo, psoríase além de outras<sup>33,52,88</sup>. Entre as drogas, temos os diuréticos tiazídicos como os mais importantes agentes hiperuricemiantes<sup>104</sup>.

Os mecanismos predisponentes à hiperuricemia e gota assemelham-se aos da gota primária, embora o metabolismo esteja alterado pela doença associada ou droga<sup>113</sup>.

### 2.1. DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

Pacientes com leucemia, metaplasia mielóide, policitemia vera e mieloma múltiplo apresentam um aumento do catabolismo de nucleotídeos endógenos resultando em hiperuricemia<sup>83</sup>. Artrite gotosa é observada nesses pacientes ao redor de 3,7 a 5,3%<sup>55</sup>. Metaplasia mielóide é complicada por depósitos tofáceos ao redor de 27% dos pacientes<sup>58</sup>.

Hiperuricemia também é comum nas policitemias, hemoglobinopatias, anemia perniciosa, especialmente após terapia

com vitamina B12, anemia falciforme e outros estados crônicos de hemólise<sup>33,52,101</sup>.

## 2.2. GOTA SATURNÍNICA

Um aumento da incidência de gota é encontrado em nefropatia crônica por chumbo. Na gota saturnínica, a redução do clearance renal é o mecanismo primário da hiperuricemia<sup>7</sup>.

## 2.3. INANIÇÃO

Restrição calórica total resulta em hiperuricemia atribuída à redução do clearance renal de urato e hiperprodução de urato<sup>29,35</sup>. Retenção de urato está correlacionada mais com cetose, especialmente quanto à concentração sérica de beta hidroxibutirato e acetoacetato<sup>54</sup>.

Ataque de gota pode ocorrer durante inanição, principalmente nos pacientes com história de gota anterior<sup>29</sup>.

## 2.4. PSORÍASE

Na psoríase ocorre um aumento do "turnover" celular de ácido nucleico resultando em um aumento de ácido úrico.

Aproximadamente 50% dos pacientes com psoríase desenvolvem hiperuricemia<sup>38,77</sup>.

## 2.5. SARCOIDOSE

Pacientes com sarcoidose desenvolvem hiperuricemia ao redor de 36 a 50% dos casos. Quando a sarcoidose está em remissão clínica, a hiperuricemia tende a retornar ao normal<sup>119</sup>.

## 2.6. ENDOCRINOPATIAS

No hiperparatireoidismo a hiperuricemia quando ocorre, está associada à nefrocalcinose, provavelmente relacionada com retenção renal de ácido úrico, devido ao dano renal<sup>87</sup>.

No hipertireoidismo, o estado metabólico aumentado pode contribuir para o aumento do urato plasmático. No hipotireoidismo a causa da hiperuricemia é desconhecida, especulando-se que seja um fenômeno renal<sup>119</sup>.

## 2.7. HIPERTENSÃO E ATEROSCLEROSE

Fatores causais relacionando hiperuricemia e hipertensão não são claros. Redução do fluxo sanguíneo renal e aumento da

resistência vascular renal e resistência periférica total em pacientes com hipertensão essencial e hiperuricemia foi demonstrado por Messerli<sup>91</sup>. Hiperuricemia em pacientes com hipertensão essencial pode refletir nefrosclerose precoce.

Hipertensão está presente em 25 a 50% dos pacientes com gota.

Nenhuma associação evidente foi encontrada em estudos tentando relacionar hiperuricemia e aterosclerose, sendo portanto controversa a definição que a hiperuricemia seria um fator de risco para aterosclerose<sup>36,61</sup>. Em pacientes hiperuricêmicos, fatores de risco tais como obesidade, hipertensão e hipertrigliceridemia parecem contribuir para a associação observada entre valores elevados de urato sérico e aterosclerose.

## **2.8. OBESIDADE**

Diversos trabalhos mostram uma forte correlação entre peso corpóreo e concentração de urato sérico, pois o obeso apresenta uma diminuição do clearance e um aumento da produção de ácido úrico, responsáveis pela hiperuricemia presente nestes pacientes<sup>15,85</sup>.

## **2.9. DIURÉTICOS**

O uso dos diuréticos representa uma das causas mais

importantes de hiperuricemia secundária<sup>60,103,111,130</sup>. A clorotiazida quando administrada por via endovenosa, em altas doses, apresenta um efeito uricosúrico, mas quando administrada oralmente em baixas doses, apresenta retenção de urato.<sup>16,78</sup> Em altas doses a clorotiazida inibe a reabsorção de urato pelo túbulo renal, embora durante a administração crônica iniba a secreção tubular<sup>16</sup>.

A diminuição da excreção de urato é o produto da concentração do volume líquido extracelular, sendo que o aumento da reabsorção é maior que a inibição da secreção, constituindo o mecanismo primário da hiperuricemia. O aumento da reabsorção e a diminuição da excreção são decorrentes da depleção do volume<sup>104</sup>.

#### 2.10. ÁLCOOL

Estudos epidemiológicos mostram uma forte correlação entre os níveis de urato sérico e ingestão de bebidas alcoólicas, sendo que na população de gotosos ocorre um maior consumo de bebidas alcoólicas<sup>39</sup>. O álcool leva a um aumento da produção de urato e a uma supressão da excreção de urato decorrente da hiperlactacidemia.

#### 2.11. OUTRAS DROGAS

Salicilatos em baixas concentrações suprimem a secreção

tubular de urato, embora em altas concentrações suprimam a reabsorção<sup>119</sup>.

Pirazinamida e etambutol diminuem o clearance renal de ácido úrico levando a hiperuricemia<sup>105</sup>.

## 2.12. INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Hiperuricemia é comum nos pacientes com insuficiência renal crônica<sup>62</sup>. Ataques recorrentes de artrite aguda ou periartrite podem ocorrer nesses pacientes mesmo quando tratados com hemodiálise<sup>63</sup>.

As características clínicas dos episódios inflamatórios agudos e a hiperuricemia associada sugerem artrite gotosa<sup>22</sup>. Exame dos tecidos e líquido sinovial, pode demonstrar cristais de apatita e oxalato de cálcio, além dos cristais de urato de sódio<sup>107,108</sup>.

Apesar da hiperuricemia frequentemente encontrada nesses pacientes, artrite por gota não é observada como seria o esperado.

### 3. MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES NOS HEMODIALISADOS

A partir da década de 60, a hemodiálise tem sido rotineiramente empregada no tratamento do doente renal crônico, com a intenção de remover os catabólitos através de uma membrana semipermeável. Isto ocorre, através da difusão de solutos (uréia, creatinina, ácido úrico, moléculas médias) do compartimento sanguíneo para a solução de diálise e o movimento de substâncias tais como cálcio e acetato do banho dialisador para o sangue. Com esse procedimento o sangue fica livre de escórias, retornando ao organismo com a composição eletrolítica normal<sup>83</sup>.

A membrana dialisadora mais utilizada é a membrana de cuprofane, que é um tipo especial de celofane. Esta membrana permite a passagem lenta de partículas com peso molecular até 40.000d, sendo as moléculas até 5.000d as que se difundem com mais facilidade. Como o peso molecular das proteínas geralmente é superior a 50.000, elas não atravessam essa membrana.

A unidade dialisadora é constituída de um feixe de capilares de cuprofane envoltos por um cilindro plástico. O sangue percorre internamente este feixe de capilares que são banhados pela solução dialisadora. A passagem de escórias é realizada através do gradiente de concentração entre o sangue e o líquido de diálise.

Manifestações osteoarticulares têm sido demonstradas

com grande frequência em pacientes submetidos cronicamente a hemodiálise<sup>89,90</sup>.

As manifestações mais frequentemente encontradas são: poliartralgia<sup>9</sup> incomparável, síndrome do túnel do carpo<sup>49</sup>, gota<sup>66</sup>, pseudogota<sup>90</sup>, osteonecrose<sup>14</sup>, artrite séptica<sup>89</sup>, hemartrose recorrente<sup>73</sup>, bursite aguda<sup>9</sup>, artrite secundária a depósito de hidroxapatita<sup>9</sup>, oxalose<sup>89</sup>, amiloidose<sup>8,114</sup>, espondiloartropatia destrutiva<sup>92</sup>, depósito de alumínio<sup>99</sup>, condrólise do quadril<sup>88</sup> e osteoartropatia erosiva<sup>112</sup>.

Essas alterações ocorrem pela presença em níveis elevados de algumas substâncias no sangue, por déficit da eliminação através da membrana dialisadora ou por excesso de administração, tais como vitamina C e alumínio<sup>90</sup>.

Tais manifestações acometem principalmente os pacientes hemodialisados por um período geralmente superior a seis anos, podendo também ocorrer nos hemodialisados em períodos inferiores a seis anos, porém com menor frequência<sup>46,123</sup>.

### 3.1. SÍNDROME DO TÚNEL DO CARPO

A síndrome do túnel do carpo é um problema reconhecido em pacientes submetidos a hemodiálise por longo tempo e a incidência tem sido observada em cerca de 5 a 16%<sup>49</sup>.

Alguns trabalhos correlacionam a síndrome do túnel do carpo com o local do acesso vascular, devido à alta frequência de



exacerbação dos sintomas durante as sessões de hemodiálise. Outros autores, porém, não concordam devido à grande frequência de envolvimento bilateral<sup>49</sup>. Estudos mais recentes sugerem que a deposição de amilóide no ligamento transversal do carpo pode ser a causa da compressão do nervo mediano<sup>63,7</sup>.

### 3.2. OXALOSE

A artropatia associada ao depósito de oxalato de cálcio nas estruturas articulares pode se manifestar como uma artrite aguda ou crônica, bursite e tenossinovite<sup>110</sup>. Explica-se nos pacientes hemodialisados pelo uso crônico de vitamina C, tendo em vista que o ácido ascórbico é metabolizado em oxalato<sup>114</sup>. Alguns trabalhos<sup>3,114</sup> mostram uma elevação dos níveis de oxalato com precipitação na urina e outros tecidos após administração de altas doses de vitamina C. A hemodiálise é ineficiente em remover o oxalato desses pacientes, ocorrendo a cristalização do oxalato e sua deposição nos tecidos<sup>3</sup>.

### 3.3. ESPONDILOARTROPATIA DESTRUTIVA

A síndrome da espondililoartropatia destrutiva em pacientes hemodialisados cronicamente compreende lesões dos discos intervertebrais e adjacências vertebrais, levando a adelgaçamento do disco, erosões e geodes<sup>12,97</sup>. Acomete, geralmente, indivíduos

submetidos a hemodiálise em período superior a seis anos, embora já se tenha demonstrado em período menor<sup>92</sup>.

Hiperparatireoidismo, toxicidade por alumínio, depósito por cristais de hidroxapatita nos discos e amiloidose são fatores que promovem o desenvolvimento da espondiloartropatia nesses pacientes<sup>4</sup>.

### 3.4. CONDRÓLISE DO QUADRIL

Recentemente foi observada rápida e progressiva condrólise do quadril em um paciente em hemodiálise por oito anos<sup>94</sup>. Os achados histopatológicos foram inespecíficos, correspondentes a uma destruição natural da articulação. Encontrou-se também depósitos de proteoglicanos na matriz, o que poderia ser um fator importante para uma rápida condrólise neste paciente.

### 3.5. AMILOIDOSE

A deposição de amilóide, composto por B2-microglobulina (B2-m) tem sido reconhecido como uma frequente complicação de hemodiálise a longo tempo<sup>23,74,95,126</sup>. Os depósitos de amilóide podem envolver as articulações e estruturas justa articulares e estão associadas com a síndrome do túnel do carpo e artropatias

crônicas<sup>70,115</sup>.

Várias evidências dão suporte à hipótese de que muitas das artralguas crônicas nos hemodialisados a longo tempo estão associadas com depósito de amilóide: ambas as condições aparecem ao mesmo tempo, entre 5 a 10 anos de hemodiálise; as artralguas estão comumente relacionadas com características da síndrome do túnel do carpo por amilóide; estando associadas com a presença de cistos ósseos radioluscentes, sugestivos de depósito de amilóide<sup>8</sup>.

A frequência da amiloidose sintomática aumenta com o aumento do tempo de hemodiálise e a patogenia da amiloidose secundária à hemodiálise permanece desconhecida<sup>42</sup>. Especula-se que a membrana do hemodialisador tenha influência na filtração de B2 microglobulina. Os pacientes que utilizam membrana de cuprofané por mais de 10 anos tem evidências radiológicas e patológicas de depósito de amilóide e após 15 anos, todos estão afetados. Por outro lado, os que utilizam membranas de polyacrylonitryl apresentam prevalência menor de amiloidose<sup>25</sup>.

### 3.6. OSTEOARTROPATIA EROSIVA AZOTÊMICA

Artrite erosiva das mãos e punhos tem sido verificada em pacientes com insuficiência renal e hiperparatireoidismo secundário<sup>37</sup>. Em um estudo radiológico retrospectivo, de 80 pacientes submetidos a hemodiálise, foi encontrada lesão articular erosiva assintomática em 24 deles (30%). Os locais mais

frequentes foram as pequenas articulações das mãos e punhos<sup>118</sup>.

Outro estudo mostrou uma incidência de 20% de lesões erosivas articulares acompanhadas de artralguas em hemodialisados<sup>112</sup>. O papel do hiperparatireoidismo secundário na produção das erosões é sugerido pelos sinais de osteodistrofia renal observados nestes pacientes.

Toxinas urêmicas, acidose crônica e síntese prejudicada do colágeno, contribuem para as anormalidades osteoarticulares da insuficiência renal crônica. A osteodistrofia renal, mais especificamente o hiperparatireoidismo secundário, e duração da diálise são fatores importantes no desenvolvimento da artropatia erosiva<sup>112</sup>.

### 3.7. ARTRITE SÉPTICA

A artrite séptica é uma complicação que pode ocorrer nos hemodialisados<sup>53</sup>. Os "shunts" arteriovenosos podem ser uma porta natural para a entrada de microorganismos. Além disso, os pacientes renais crônicos apresentam-se imunologicamente debilitados pela própria doença e pelo uso de agentes imunossupressores<sup>89</sup>.

Artrite séptica por mycobactéria ou fungo deve ser considerada, principalmente nos pacientes com artrite crônica, e a realização de biópsia sinovial é imperativa para o diagnóstico<sup>89</sup>.

Osteomielite também pode ocorrer nesses pacientes, e usualmente se manifesta com dor óssea localizada, febre e leucocitose<sup>79</sup>. Devido ao estado de defesa debilitado, qualquer agente infeccioso pode estar presente, incluindo estafilococo, estreptococo, pseudomonas, mycobactéria e fungo. O diagnóstico precoce é essencial, embora algumas semanas se passem até que surjam sinais radiológicos sugestivos, o que pode dificultar sobremaneira o diagnóstico. Cintilografia óssea é importante pois localiza áreas com aumento de captação indicativos de aumento da vascularização antes das alterações radiológicas<sup>89</sup>.

### 3.8. ALUMINOSE.

Altas concentrações de alumínio no líquido sinovial e no tecido articular são encontrados em pacientes hemodialisados e em uso de hidróxido de alumínio, administrado para prevenir a absorção de fosfatos e diminuir a hiperfosfatemia<sup>99</sup>. O alumínio atravessa a barreira sinovial, sendo encontrado no líquido sinovial e se deposita nas estruturas articulares (membrana sinovial e cartilagem articular). É encontrado no tecido sinovial em concentrações de 2,7 a 10, no líquido sinovial de 2,5 a 8 e na cartilagem 2,6 vezes mais do que em contrôles.<sup>98</sup>.

Os sais de alumínio são tóxicos aos ossos e articulações causando importante sinovite com derrame articular<sup>13</sup>.

### 3.9. DEPÓSITO DE HIDRÓXIAPATITA

Pacientes hemodialisados podem desenvolver reações inflamatórias periarticulares associadas ao depósito de hidroxapatita. Isto pode ocorrer em decorrência do excesso de cálcio e fósforo plasmático, que cronicamente evolui com calcificação de partes moles, sendo estas, áreas propensas a desenvolverem processos inflamatórios<sup>89</sup>.

O diagnóstico é realizado pela presença de calcificações de partes moles, e cristais de hidróxiapatita visualizadas ao exame radiológico e pela microscopia de luz polarizada<sup>89</sup>.

### 3.10. PSEUDO GOTA (CONDROCALCINOSE)

Condrocálcinose pode ocorrer em pacientes com insuficiência renal crônica, submetidos a hemodiálise, particularmente quando estiver associado a hiperparatireoidismo secundário<sup>89</sup>.

A condrocálcinose se caracteriza pelo depósito de pirofosfato de cálcio na cartilagem. Os joelhos, punhos, coxofemurais e ombros são as articulações mais afetadas<sup>89</sup>.

### 3.11. OSTEODISTROFIA RENAL

A incidência da osteodistrofia renal tem aumentado, com

o aumento da sobrevivência dos pacientes com insuficiência renal crônica, devido à hemodiálise<sup>112</sup>.

Os pacientes com insuficiência renal apresentam diminuição da excreção de fosfato, com conseqüente aumento do fosfato sérico e diminuição do cálcio sérico, levando a um estímulo crônico da paratireóide (hiperparatireoidismo secundário). O aumento do paratormônio ativa os osteoclastos, levando a um aumento da reabsorção óssea para elevar a calcemia.

As alterações osteoarticulares da osteodistrofia renal são reabsorção sub-periosteal, mais observada na falange média e clavícula e cistos ósseos, também conhecidos como tumor marrom, com predomínio nos ossos longos, pélvis, crânio, falanges e clavícula.

A duração da hemodiálise e a osteodistrofia renal secundária ao hiperparatireoidismo são fatores importantes na osteoartropatia do renal crônico.

### 3.12. GOTA

A maioria dos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) apresenta hiperuricemia. No entanto, um controle adequado da uremia por hemodiálise regular não corrige, segundo alguns autores, essa anormalidade metabólica<sup>89</sup>. Esse conceito de que a hemodiálise não corrige os níveis de ácido úrico é, no entanto, discutível. Trabalhos recentes tem demonstrado que a hemodiálise permite uma depuração de ácido úrico<sup>66</sup>.

O ataque agudo de gota nesses pacientes é infrequente, devido, em parte à pobre resposta inflamatória dos pacientes urêmicos. Esses pacientes podem desenvolver artrite gotosa com evolução para artrite crônica tofácea<sup>89</sup>.

A identificação de cristais de urato dentro do líquido sinovial é mandatória para o diagnóstico de gota em pacientes hemodialisados.

Com o intuito de avaliar pacientes hemodialisados que desenvolvem hiperuricemia e gota, estudamos prospectivamente um grupo de 25 pacientes do Serviço de Hemodiálise do HC-UNICAMP.



#### 4. OBJETIVOS

1. Estudar as manifestações osteoarticulares em pacientes hemodialisados, através de anamnese, exame clínico e estudo radiográfico.

2. Avaliar os níveis de uricemia em pacientes hemodialisados, antes e após a hemodiálise.

3. Correlacionar os níveis de uricemia com manifestações osteoarticulares nesses pacientes.

## 5. MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1. CASUÍSTICA

Foram estudados prospectivamente, 25 pacientes com diagnóstico de insuficiência renal crônica, diagnosticados e acompanhados no Serviço de Hemodiálise do HC-UNICAMP, de 1987 a 1991.

Os pacientes com insuficiência renal crônica secundária a doenças difusas do tecido conjuntivo, doenças de depósito e nefropatia causada por gota foram excluídos dessa casuística, assim como hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica.

Todos os casos foram estudados segundo protocolo clínico e laboratorial elaborado para avaliação osteoarticular nesse estudo, preenchendo-se uma ficha padrão.

### 5.2. PROCEDIMENTOS

#### 5.2.1. Avaliação clínica

##### **Anamnese**

A anamnese constou da identificação do paciente, idade,

sexo, raça e tempo de hemodiálise. Em relação ao quadro osteoarticular, procurou-se dar ênfase às queixas de dor, edema e rubor articular, além de parestesias.

#### **Exame clínico geral**

O exame clínico geral detalhado foi realizado em todos os pacientes.

#### **Exame osteoarticular**

O exame osteoarticular foi realizado com respeito à presença de tofos, comprometimento articular, da coluna e de partes moles.

#### **5.2.2. Avaliação Laboratorial**

Os pacientes foram analisados laboratorialmente através de dosagem sanguínea de ácido úrico (método enzimático colorimétrico<sup>109</sup>), antes e após sessão de hemodiálise. As dosagens de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina<sup>45</sup> foram realizadas com o propósito de se excluir hiperparatireoidismo.

#### **5.2.3. Avaliação Radiográfica**

Os pacientes foram avaliados radiograficamente, nas mãos,

punhos e bacia, sendo analisados por um mesmo radiologista.

#### 5.2.4. Análise Estatística

Para análise dos resultados foi utilizado teste não paramétrico de Wilcoxon<sup>128</sup>.

Os cálculos foram realizados utilizando-se o programa de computador "Microstat, Ecosoft Inc, 1984".

## 6. RESULTADOS

### 6.1. AVALIAÇÃO CLÍNICA:

Dos pacientes estudados 72% eram do sexo masculino e 28% do sexo feminino com idades variando de 14 a 55 anos, com média de 33 anos e com desvio padrão de 11,06 (tabelas 1 e 2).

Quanto à raça, 72% eram caucasóides e 28% não caucasóides (tabela 3).

O tempo de hemodiálise variou de 6 a 68 meses com média de 23,48 meses, com desvio padrão de 16,44 (tabela 4).

A avaliação clínica demonstrou comprometimento osteoarticular em apenas dois (8 %) pacientes. O paciente 2, apresentou várias crises de monoartrite, comprometendo joelhos e tornozelos, de forte intensidade, com duração variando de cinco a sete dias, e cursando com níveis elevados de ácido úrico. A primeira crise ocorreu com 36 meses de hemodialise e a última com 60 meses. O paciente 3 apresentou um único quadro de monoartrite de joelho direito, de forte intensidade, com duração de aproximadamente sete dias, em vigência de hiperuricemia. Este paciente estava há 52 meses em hemodiálise. Ambos evoluíram sem sequelas articulares e fizeram uso apenas de antiinflamatórios não hormonais.

Os 23 restantes não apresentaram história de

comprometimento osteoarticular e o exame osteoarticular mostrava-se sem alterações (tabela 6).

### 6.2. AVALIAÇÃO LABORATORIAL :

Foram detectados níveis séricos de ácido úrico antes da hemodiálise acima de 7,0mg/dl em 24 pacientes (tabela 5). A média do ácido úrico pré hemodiálise foi de 9,80 , com desvio padrão de 1,22 e a média do ácido úrico pós hemodiálise foi de 5,50, com desvio padrão de 1,47.

Os níveis sanguíneos de ácido úrico diminuíram significativamente ( teste de Wilcoxon  $Z = 4,372$ ;  $P = 12,29 \times 10^{-6}$ ) em todos os pacientes após a hemodiálise, sendo a média das diferenças de 4,29.

### 6.3. AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA:

Nenhuma alteração radiológica foi encontrada nas radiografias de mãos, punhos e bacia nos 25 pacientes estudados.

## IDENTIFICAÇÃO DA CASUÍSTICA

### TABELA 1. SEXO

Sexo	Número de pacientes	Porcentagem
Masculino	18	72%
Feminino	7	28%
Total	25	100%

### TABELA 2. IDADE

Idade (anos)	Número de pacientes	Porcentagem
11 —I 20	4	16%
20 —I 30	6	24%
30 —I 40	8	32%
40 —I 50	6	24%
50 —I 60	1	4%
Total	25	100%

**TABELA 3. RAÇA**

RAÇA	Número de pacientes	Porcentagem
Caucasóide	15	60%
Não caucasóide	10	40%
Total	25	100%

**TABELA 4. TEMPO DE HEMODIÁLISE (meses)**

Tempo/meses	Número de pacientes	Porcentagem
6 —I 18	12	48%
18 —I 30	8	32%
30 —I 42	3	12%
> 42	2	8%
Total	25	100%



**TABELA 5. NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO PRÉ HEMODIÁLISE**

**E PÓS HEMODIÁLISE**

ÁCIDO ÚRICO (mg/dl)	PACIENTES PRÉ HEMODIÁLISE (número)	PACIENTES PÓS HEMODIÁLISE (número)
3 —I 5	0	8
5 —I 7	1	12
7 —I 9	6	5
9 —I 11	14	0
11 —I 12	4	0
TOTAL	25	25

TABELA 6. DADOS GERAIS

<u>PAC.</u>	<u>IDADE</u>	<u>RACA</u>	<u>SEXO</u>	<u>A.URICO</u>	<u>A.URICO</u>	<u>T.HEMOD.</u>	<u>C.ART</u>	<u>Rx</u>
(n)	(anos)			(pre)	(pos)		(meses)	
1	55	C	M	11,4	7,1	6	não	nl
2	33	NC	F	8,7	5,2	66	sim	nl
3	26	C	F	10,4	6,5	68	sim	nl
4	44	C	M	7,0	4,0	24	não	nl
5	35	C	F	8,2	5,3	23	não	nl
6	42	C	M	10,2	7,3	18	não	nl
7	24	NC	M	11,1	7,2	19	não	nl
8	41	NC	M	11,2	7,2	35	não	nl
9	20	C	M	10,3	6,4	29	não	nl
10	32	NC	M	10,4	3,0	41	não	nl
11	30	NC	M	9,2	6,1	36	não	nl
12	32	NC	M	10,6	5,8	30	não	nl
13	21	C	F	7,7	3,8	7	não	nl
14	18	C	M	10,6	3,6	8	não	nl
15	40	NC	M	10,1	7,0	29	não	nl
16	34	C	F	8,3	4,2	29	não	nl
17	49	NC	M	9,2	4,8	19	não	nl
18	46	C	M	10,1	6,5	12	não	nl
19	14	NC	F	10,0	5,5	12	não	nl
20	38	C	F	9,0	5,8	17	não	nl
21	30	C	M	11,5	6,8	17	não	nl
22	15	C	M	10,5	7,1	17	não	nl
23	26	NC	M	8,2	4,2	7	não	nl
24	49	C	M	10,1	5,2	9	não	nl
25	31	C	M	10,9	2,1	9	não	nl

## 7. DISCUSSÃO

Os pacientes com insuficiência renal crônica apresentam elevados níveis sanguíneos de ácido úrico decorrentes da diminuição da filtração glomerular sanguínea, visto ser o rim o seu principal meio de excreção<sup>62</sup>. Aproximadamente 2/3 a 3/4 do ácido úrico produzido por dia é excretado pelo rim e 1/3 é eliminado pelo trato gastro intestinal<sup>118</sup>. Com a hiperuricemia mantida cronicamente, estes pacientes apresentam um maior risco para desenvolverem artrite gotosa, quando comparados com a população normal, risco este que persiste ao entrarem em programa de hemodiálise<sup>62,63</sup>.

Sabe-se que o ácido úrico sanguíneo até 7,0mg/dl apresenta um nível adequado de saturação, não ocorrendo precipitação<sup>60</sup>. Acima desse valor, representa, em termos físico-químicos, supersaturação, aumentando os riscos de precipitação de urato. Ao pH 7,40, o ácido úrico é ionizado em urato ao redor de 98%, existindo então uma predominância no sangue de urato sódico e na urina (meio ácido) de ácido úrico<sup>47</sup>. Em decorrência dessas alterações, tem-se precipitação de urato a nível tecidual e de ácido úrico nos túbulos renais, nos

pacientes sem insuficiência renal. E nos pacientes com insuficiência renal tem-se apenas deposição de urato. Com a supersaturação de urato a nível sanguíneo e conseqüente precipitação, esses indivíduos têm um risco maior de desencadear crise gotosa, do que a população normal com ácido úrico menor do que 7,0mg/dl<sup>47</sup>.

Não obstante o fato de 96% desses pacientes apresentarem um nível sanguíneo de ácido úrico acima de 7,0mg/dl, evidenciando, portanto, o risco para se desencadear a crise de gota, apenas 2 deles apresentaram quadro clínico articular de artrite gotosa.

Isso demonstra que o nível elevado de ácido úrico é fator de risco necessário, mas não suficiente, para o desenvolvimento de gota. A saturação de urato é apenas uma anormalidade química, e a doença gota se define por hiperuricemia e produção de sintomas decorrentes da deposição de cristais de urato e ácido úrico associado a uma resposta inflamatória do tecido, que é a manifestação articular ou formação de tofos. Em muitos casos, a doença gota se manifesta após 20 a 30 anos de hiperuricemia. Alguns estudos demonstram que pacientes hiperuricemicos, com níveis sanguíneos inferiores a 13mg/dl, se mantiveram assintomáticos em período de 40 anos de estudo e sem comprometimento renal<sup>43,102</sup>.

A baixa frequência de gota aguda em nossos pacientes com insuficiência renal crônica, embora com hiperuricemia em altos níveis pode ser explicada por algumas razões. É sabido que, para que ocorra a crise aguda de gota, é necessária a presença de leucócitos polimorfonucleares na reação inflamatória da gota<sup>2,86</sup>.

Alguns estudos têm demonstrado que a atividade fagocítica dos leucócitos está diminuída no renal crônico<sup>17,66</sup>, demonstrado após a injeção de urato de sódio em pacientes urêmicos com resposta inflamatória diminuída.

É necessário para que a artrite gotosa seja desencadeada, que os cristais de urato sejam fagocitados por leucócitos e que esses sejam destruídos, com liberação de enzimas no meio articular com exacerbação da crise articular<sup>86</sup>. Como o processo inflamatório está alterado nos renais crônicos, pode ser esse um dos fatores da ausência da crise gotosa, como foi o ocorrido nesses pacientes.

Outro fator importante a ser considerado no hemodialisado, é a constante retirada de ácido úrico nas sessões de hemodiálise<sup>66</sup>. Ela é capaz de remover grande quantidade de ácido úrico, sendo bem mais eficiente que a diálise peritoneal<sup>66</sup>. Nesses pacientes, o nível de ácido úrico diminuiu ao redor de 47,3% após a hemodiálise, tornando-se esse, possivelmente, mais um fator de proteção. Portanto, a hemodiálise foi eficiente para corrigir o nível de ácido úrico.

Os resultados obtidos confirmam que os pacientes renais crônicos hemodialisados, apresentam níveis elevados de ácido úrico porém sem que haja uma correlação com acometimento articular pelo depósito de cristais de urato.

Diversas manifestações osteoarticulares têm sido demonstradas com frequência em pacientes submetidos a hemodiálise por longo tempo, havendo associação direta do tempo de hemodiálise com o comprometimento osteoarticular naqueles com insuficiência renal crônica<sup>89,90</sup>. Embora já se tenha demonstrado acometimento articular em pacientes hemodialisados nos primeiros 6 anos, é no período superior a esse tempo de hemodiálise que se observa mais frequentemente este envolvimento<sup>46,90</sup>.

Entre os 25 pacientes acompanhados no Serviço de Hemodiálise do HC-UNICAMP, apenas um estava em programa de hemodiálise há seis anos, sendo que os outros 24 estavam em período inferior. Vinte e três estavam em hemodiálise em um período inferior há três anos e um entre três a seis.

Apenas dois pacientes apresentaram comprometimento articular. Um deles, há 52 meses em hemodiálise, apresentou monoartrite de joelho direito de forte intensidade, com duração de 7 dias, cursando com nível elevado de ácido úrico. O segundo paciente apresentou períodos de monoartrite de joelho direito, joelho esquerdo e tornozelo direito, de forte intensidade, com

duração variando de 3 a 5 dias, sendo a primeira crise com 36 meses de hemodiálise e a segunda com 55 meses, cursando com níveis elevados de ácido úrico. Não foi feita a pesquisa de cristais de urato no líquido sinovial; não obstante, o quadro clínico desses pacientes associado à altos títulos de ácido úrico pressupunha o diagnóstico de gota, baseado nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia<sup>111</sup>.

Além da crise aguda de gota, pode-se esperar outros tipos de comprometimento osteoarticular no renal crônico, como a síndrome do túnel do carpo, a mais frequentemente encontrada, ao redor de 5 a 16%<sup>49</sup>. Estudos atuais têm demonstrado a presença de substância amilóide no ligamento transversal do carpo, como causa desta síndrome em pacientes hemodialisados por período superior a seis anos<sup>42,63</sup>. Nesta casuística, a ausência da síndrome do túnel do carpo pode ser explicada pelo tempo de hemodiálise inferior a esse período na maioria dos casos estudados. Há alguns anos a artrite séptica era uma das complicações mais temíveis nesses pacientes<sup>53</sup>. No entanto, a realização atual de fístulas arteriovenosas internas diminuíram as infecções, ao contrário do que ocorria no passado, com "shunts" arteriovenosos externos que facilitavam a contaminação. Isto justifica a frequência praticamente nula nesta e em outras casuísticas atuais, de processos infecciosos articulares em hemodialisados.

Outros comprometimentos tais como artralguas incharacterísticas, depósitos de cristais de hidroxapatita,

osteodistrofia renal, espondiloartropatia destrutiva, osteoartropatia erosiva e pseudo gota também não se manifestaram nesses pacientes.

Trabalhos mais recentes têm atribuído a presença de certas alterações a nível osteoarticular em pacientes mantidos em hemodiálise por longo período, à deposição crônica da substância amilóide<sup>62,63</sup>. Assim, quadros de espondiloartropatia destrutiva, osteonecrose e outras artropatias crônicas, hemartrose, depósitos de cristais de hidróxiapatita, pirofosfato de cálcio, oxalato e urato de sódio, além da síndrome do túnel do carpo têm sido associado à presença de amilóide (B2 microglobulina) em estruturas articulares e justa articulares. A presença de amiloidose não foi observada pois a análise anátomo-patológica não foi objetivo deste trabalho.



## 8. CONCLUSÕES

1. Manifestações osteoarticulares como condrocalcinose, deposição de cristais de hidroxapatita, oxalato, espondiloartropatia, necrose asséptica, síndrome do túnel do carpo, hemoartrose e artropatia erosiva não foram observadas, nesse grupo de pacientes, mantendo-se normais os níveis de cálcio e fósforo e sem quaisquer alterações radiológicas.

2. A hemodiálise foi procedimento eficaz na depuração do ácido úrico, reduzindo em cerca de 47,3% o seu valor pré hemodialítico.

3. Neste grupo de 25 pacientes, a despeito dos níveis elevados de uricemia, ocorreram manifestações osteoarticulares em apenas dois, o que faz supor que a presença isolada de hiperuricemia não é fator que leve necessariamente à crise de gota.

## 9. RESUMO

Do metabolismo das purinas decorre a produção de ácido úrico por ação da enzima xantina oxidase. Tanto o aumento da produção do ácido úrico como também a redução de sua excreção pelo rim pode explicar a hiperuricemia e gota.

No entanto, a relação entre hiperuricemia e a crise de gota parece não ser absoluta, podendo existir indivíduos hiperuricêmicos assintomáticos.

Hiperuricemia e gota secundária podem ocorrer como consequência a diversas patologias e uso de drogas.

Comprometimento osteoarticular pode ocorrer nos pacientes com insuficiência renal crônica, quando tratados com hemodiálise. Poliartralgia incomum, Síndrome do túnel do carpo, gota, pseudo gota, osteonecrose, artrite séptica, espondiloartropatia destrutiva e artrites secundárias a depósitos de hidróxiapatita, oxalato, amilóide, e alumínio são as manifestações mais frequentemente encontradas.

Com o objetivo de estudar as manifestações osteoarticulares, os níveis de uricemia antes e após hemodiálise e correlacioná-los com o quadro articular, avaliamos 25 pacientes com insuficiência renal crônica, submetidos a hemodiálise, no Serviço de Hemodiálise do HC-UNICAMP.

Apenas dois pacientes apresentaram manifestações osteoarticulares, compatíveis com gota. Antes da hemodiálise, 24 pacientes apresentaram níveis de ácido úrico acima de 7,0mg/dl e, após a hemodiálise, todos evoluíram com diminuição dos níveis de ácido úrico. Nenhuma alteração radiológica foi encontrada.

Os resultados demonstraram que a hemodiálise foi procedimento capaz de depurar o ácido úrico e que a presença de hiperuricemia não é fator que leve necessariamente à crise de gota.

## 10. SUMMARY

Uric acid is the end product of purine metabolism. Hyperuricemia may occur on the basis of either overproduction or underexcretion of uric acid.

Hyperuricemia is an important condition, but not necessarily for enough acute gouty arthritis, since many hyperuricemic individuals are usually asymptomatic.

Gout and hyperuricemia can occur secondarily to several diseases and drug therapy.

Patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis are subject to osteoarticular manifestations, which usually are: nonspecific arthralgia, carpal tunnel syndrome, gout, pseudogout, osteonecrosis, septic arthritis, destructive spondyloarthropathy and hydroxyapatite, oxalosis, amyloid and aluminum arthritis.

We studied 25 patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis in the Hemodialyser Center of HC-UNICAMP, to evaluate the osteoarticular manifestations, uric acid level before and after hemodialysis and the correlation with the osteoarticular manifestations were made.

Only two patients developed osteoarticular manifestations, related to gout. Before the hemodialysis, 24 patients showed uric acid levels above 7,0 mg/dl and all patients

had that levels decreased. No one radiological alterations was find.

These results showed the capability of hemodialysis to depurate uric acid and that hyperuricemia, present in almost all these patients with chronic renal failure, wasn't sufficient for gouty attacks.

## BIBLIOGRAFIA

1. ABBOT, R.D.; BRAND, F.N.; KANNEL, W.B. & CASTELLI, W.P. Gout and coronary heart disease: The Framingham study. J. Clin. Epidemiol. 41:237-242, 1988.
2. AGUDELO, C.A.; SCHUMACHER, H.R. & PHELPS, P. Sequence of synovial changes in urate crystal - induced arthritis in the dog. Arthritis Rheum. 15:100-101, 1972.
3. AHMAD, S.; & HATCH, M. Hiperoxalemia in renal failure and the role of hemoperfusion and hemodialysis in primary oxalosis. Nephron 41:235-240, 1985.
4. ALCALAY, M.; GOUPY, M.C.; AZAIS, I. & BONTOUX, D. Hemodialysis is not essential for the development of destructive spondyloarthopathy in patients with chronic renal failure. Arthritis Rheum 30:1182-1186, 1987.
5. ANTON, F.M. et al. The transport and excretion of uric acid metabolism in adults. Evidence for a lack of influence of estradiol 17 (E2) on the renal handling of urate. Metabolism. 35:343-348, 1986.
6. BALL, G.V. & SORENSEN, L.B. Pathogenesis of hyperuricemia in saturnine gout. N. Engl. J. Med. 280:1199-1202, 1969.

7. BARDIN, T. Dialysis related amyloidosis. J. Rheumatol. 14: 647-649, 1987.
8. BARDIN, T.; VASSEUR, M.; VERNEJOUL, MC.; RAYMOND, P.; LAFFORGUE, B.; JUDITH, C.; ZINGRAFF, J. & KUNTZ D. Étude prospective de l'atteinte articulaire de malades hemodialysés depuis plus de 10 ans. Rev. Rhum. 56:555-557, 1989.
9. BARLOW, K.A. & BEILIN, L.J. Renal disease in primary gout. Quart. J. Med. 37:79-96, 1968.
10. BAYLE, M.S.; GARCIA - VAO, C.; MANCHENO, C.R.; MARTUL, M.V. & PEIRO, J.L.E. Hyperuricemia and increase in postsecretory reabsorption of uric acid. Nephron 43:151-152, 1986.
11. BECKER, M.A. Patterns of phosphoribosylpyrophosphate and ribose 5 phosphate concentration and generation in fibroblasts from patients with gout and purine overproduction. J. Clin. Invest. 57:308-313, 1976.
12. BERGEMER, A. M.; FOUQUET, B.; COTTY, P.; BLANCHIER, D.; TAUVERON, P.; GOUPILLE, P. PENGLOAN, J. & VALAT, J. P. Dialyse périodique chronique et atteint du rachis cervical. Rev Rhum. 56:533-538,1989.
13. BERLYNE, G.M.; REST, D. & BEN-ARI, J. Hyperaluminaemia from aluminum resin ins renal failure. Lancet. 2:494-496,1970.

14. BOUTEILLER, G.; TON THAT, H.; GOUDABLE, C.; ORFILA, C. & DURAND, D. Arthropathies destructives et osteonecroses du cours de L'hemodialyse chronique. Rev. Rhum. 56:453-458, 1989.
15. BRAUER, G.W. & PRIOR, I.A.M. A prospective study of gout in New Zealand Maoris. Ann. Rheum. Dis. 37:466-472, 1978.
16. BRYANT, M.J. et al. Hyperuricemia induced by administration of chlorthalidone and other sulfonamide diuretics. Am. J. Med. 33:408-420, 1962.
17. BUCHANAN, W.W.; KLINENBERG, J.R. & SEEGMILLER, J.E. The inflammatory response to injected microcrystalline monosodium urate in normal, hyperuricemic, gouty and uremic subjects. Arthritis and Rheumatism. 8:361-367, 1965.
18. BURCH, T.A.; O'BRIEN, W.M.; NEED, R.; & KURLAND, L.T. Hyperuricemia and gout in the Mariana Islands. Ann. Rheum. Dis. 25:114-119, 1966.
19. BYWATERS, E.G.L. Gout in the time and person of George IV A case history. Ann. Rheum. Dis. 21:325-328, 1962.
20. CAMPION, D.S.; BUESTONE, R. & KLINENBERG, J.R. Uric acid characterization of its interaction with human serum albumin. J. Clin. Invest. 52:2383-2387, 1973.



21. CAMPION, E.W.; GLYNN, R.J.; & DELABRY, L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. Am. J. Med. 82:421-426, 1987.
22. CANER, J.E.Z. & DECKER, J.L. Recurrent acute (?gouty) arthritis in chronic renal failure treated with periodic hemodialysis. Am. J. Med. 36:571-582, 1964.
23. CASEY, T.T.; STONE, W.J.; DIRAIMONDO, C.R. & PAGE, D.L. Dialysis - related amyloid is amyloid of beta-2-microglobulin (AM b2m) origin. Arthritis Rheum. 29:1170-1170, 1986.
24. CASKEY, C.T.; ASHTON D.M.; WYNGARDEEN, J.B. The enzymology of feedback inhibition of glutamine phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase by purine ribonucleotides. J. Biol. Chem. 239:2570-2575, 1964.
25. CHANARD, J.; LAVAUD.; TOUPANCE, O.; ROUJOLEH, H. & MELIN, J-P. Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane used in patients undergoing long - term hemodialysis. Arthritis Rheum. 29:1170-1171, 1986.
26. CHRISTIE, R. ET AL. Lesch-Nyhan disease. Clinical experience with nineteen patients. Dev. Med. Child. Neurol. 24: 293-306, 1982.
27. COHEN, J.J.; HARRINGTON, J.T.; KASSIRER, J.P.; MADIAS, N.E.; ZUSMAN, C.J. & ZUSMAN C.J. Requien for gouty nephropathy

28. CONGER, J.D. Acute uric acid nephropathy. Med. Clin. North Am. 74:859-871, 1990.
29. CRISTOFORI, F.C. & DUNCAN, G.G. Uric acid excretion in obese subjects during periods of total fasting. Metabolism. 13:303-311, 1964.
30. CURRIE, W.J.C. Prevalence and incidence of the diagnosis of gout in Great Britain. Ann. Rheum. Dis. 38:101-105-106, 1979.
31. DAVIS, Jr. & BARTFELD, H. The effect of intravenous colchicine on acute gout. Am. J. Med. 16:218-223, 1954.
32. DERUS, C.L.; LEVINSON, D.J.; BOWMAN, B. & BENGOA, J.M. Altered fractionall excretion of uric acid during total parenteral nutrition. J. Rheumatol. 114:978-981, 1987.
33. DIAMOND, H.S.; & al. Hyperuricosúria and increased tubular secretion of urate in sickle cell disease. Am. J. Med 59:796-802, 1975.
34. DIAMOND, H.S. Control of crystal induced arthropathies. Rheum. Dis. Clin. North. Am. 15:557-567, 1989.

35. DRENICK, E.J.; SWENDSEID, M.E.; BLAHD, W.H. & TUTTLE. Prolonged starvation as treatment for severe obesity. JAMA 187:100-105, 1964.
36. DREYFUS, F. The role of hyperuricemia un coronary heart disease. Chest. 38:332-334, 1960.
37. DUNCAN, I.J.S.; HURST, N.P.; SEBBEN, R.; MILAZZO, S.C. & DISNEY, A. Premature development of erosive osteoarthritis of hands in patients with chronic renal failure. Ann. Rheum. Dis. 49:378-382. 1990.
38. EISEN, A.Z. & SEEGMILLER, J.E. Uric acid metabolism in psoriasis. J. Clin. Invest. 40:1486-1494, 1961.
39. EVANS, J.G.; PRIOR, I.A.M. & HARVEY, H.P.B. Relation of serum uric acid to body bulk, haemoglobin, and alcohol intake in two South Pacific polynesian populations. Ann. Rheum. Dis. 27:319-324, 1968.
40. FALLER, J.; & FOX, I.H. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production and activation of adenine nucleotide turnover. N. Engl. J. Med. 42:38-57, 1967.
41. FANELLI, G.M.; BOHN, D.L. & REILLY, S.S. Renal urate transport in the chipanzee. Am. J. Physiol. 220:613-621, 1971.

42. FARDELLONE, P.; DELACROIX, C.; RENAUD, H.; BRASSEUR, J.; MARIE, A.; SEBERT, J.L. & FOURNIER, A. Amylose à beta-2-microglobuline et biocompatibilité des membranes d'épuration extrarénale. Rev. Rhum. 56:127-128, 1989.
43. FESSEL, W.J. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. Am. J. Med. 67:74-82, 1979.
44. FOX, I.H.; LACROIX, S.; PLANET, G. & MOORE, M. Partial deficiency of adenine phosphoribosyltransferase in man. Medicine. 56:515-526, 1977.
45. FRASER, D.; JONES, G.; KOOH, S.W. & RADDE, I.C. Calcium and phosphate metabolism. In: Fundamentals of clinical chemistry. Third ed. Philadelphia, W.B. SAUNDERS, 1986. p. 716-719.
46. GAUCHER, A.; KESSLER, M.; AZOULAY, E.; NETTER, P. & PÉRÉ, P. Arthropathie du dialysé rôle prépondérant de l'âge. Rev. Rhum. 56:123-125, 1989.
47. GERMAN, D.C. & HOLMES, E.W. Hyperuricemia and gout. Med. Clin. North. Am. 70: 419-436, 1986.
48. GICLAS, P.C.; GINSBERG, M.H. & COOPER, N.R. Immunoglobulin G independent activation of the classical complement pathway by monosodium urate crystals. J. Clin. Invest. 63: 759-764, 1979.

49. GILBERT, M.S.; ROBINSON, A.; BAEZ, A.; GUPTA, S.; GLABMAN, S.; & HAIMOV, M. Carpal Tunnel Syndrome in patients who are receiving long-term renal hemodialysis. J. Bone and Joint Surg. 70:1145-1153, 1988.
50. GINSBERG, M.H. & KOZIN, F. Mechanism of cellular interaction with monosodium urate crystals: IgG dependent and IgG independent platelet stimulation by urate crystals. Arthritis Rheum. 21:896-903, 1978.
51. GLYNN, R.J.; CAMPION, E.W. & SILBERT, J.E. Trends in serum uric acid levels 1961-1980. Arthritis Rheum. 26:87-93, 1983.
52. GOLD, M.S.; WILLIAMS, J.C.; SPIVAK, M. & GRANN, V. Sick cell anemia and hyperuricemia. JAMA. 206:1572-1573, 1968
53. GOLDFARB, M. Manifestações reumatológicas no curso do tratamento da insuficiência renal crônica. Rio de Janeiro, 1990 (Tese de Livre Docência, Escola de Medicina e Cirurgia).
54. GOLDFINGER, S.; KLINENBERG, J.R. & SEEGMILLER, J.E. Renal retention of uric acid induced by infusion of beta-hydroxybutyrate and acetoacetate. N. Engl. J. Med. 272:351-355, 1965.
55. GRAHAME, R. & SCOTT, J.T. Clinical survey of 354 patients with gout. Ann. Rheum. Dis. 29:461-468, 1970.

56. GREEN, H.L.; ET AL ATP depletion, a possible role in the pathogenesis of hyperuricemia in glycogen storage disease, Type I. J. Clin. Invest. 62:321-328, 1978.
57. GUTMAN, A.B. & YU, T-F. Renal function in gout with a commentary on the renal regulation of urate excretion and the role of the kidney in the pathogenesis of gout. Am. J. Med. 23:600-622, 1957.
58. GUTMAN, A.B. & YU, T-F. Secondary gout. (Abstract). Ann. Intern. Med. 56: 675-679, 1962.
59. GUTMAN, A.B. & YU, T-F. Hyperglutamatemia in primary gout. Am. J. Med. 54:713-717, 1973
60. HALL, A.P.; BARRY, P.E.; DAWBER, T.R. & McNAMARA. Epidemiology of gout and hyperuricemia : a long term population study. Am. J. Med. 42:27-37, 1967.
61. HANSEN, O.E. Hyperuricemia, gout and atherosclerosis. Am. Heart J. 72:570-572, 1966.
62. HARDOVIN, P.; FLIPO, R-M.; FOISSAC-GEGOUX, P.; THEVENON, A.; POUYOL, F.; DUQUESNOY, B. & DELCAMBRE, B. Current aspects

- of osteoarticular pathology in patients undergoing hemodialysis: Study of 80 patients. Part 1. Clinical and radiological analysis. J. Rheumatol. 14:780-783, 1987.
63. HARDOVIN, P.; LECONTE - HOUCK, M.; FLIPO, R-M.; PARENT, M.; FOISSAC-GEGOUX, P.; GAMOT, A-P.; BARBIER, P.; DUQUESNOY, B. & DELCAMBRE, B. Current aspects of osteoarticular pathology in patients undergoing hemodialysis. Study of 80 patients. Part 2. Laboratory and pathologic analysis. Discussion of the pathogenic mechanism. J. Rheumatol. 14:784-787.
64. HASSELBACHER, P. Immuno-electrophoretic assay for synovial fluid C3 with correction for synovial fluid globulin. Arthritis Rheum. 22:243-250, 1979.
65. HOFFMAN, W.S. Some unsolved problems of gout. Med. Clin. North Am. 43:595-606, 1959.
66. HOLLINGWORTH, P. SCOTT, J.T. & BARRY H.C. Non articular gout: Hyperuricemia and tophus formation without gouty arthritis Arthritis Rheum. 26:98-101, 1983.
67. HOLMES, E.W.; McDONALD, J.A.; MCCORD, J.M.; WYNGARDEEN, J.B. & KELLEY, W.N. Human glutamine phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase. Kinetic and regulatory properties. J. Biol. Chem. 248:144-150, 1973.

68. HOLMES, E.W. Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia. In: Arthritis and allied conditions. 10th ed. Philadelphia, Lea & Fabiger, 1985. p. 1445-1480.
69. ITAKURA, M.; SABINA, R.L.; HEALD, P.W.; & HOLMES, E.W. Basis for the control of purine biosynthesis by purine ribonucleotides. J. Clin. Invest. 67:994-1002, 1981.
70. JARDE, O.; FARDELLONE, P.; BRASSEUR, T.; BELLONY, R.; SEBERT, J.L. & VIVES, P. Forme polyarticulaire et destructrice de l'arthropathie amyloïde des dialysés. Rev. Rhum. 56:555-557, 1989.
71. KELLEY, W.N.; GREENE, M.L.; ROSENBLOOM, F.M.; HENDERSON, J.F. & SEEGMILER, J.E. Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout. Ann. Intern. Med. 70:155-206, 1969.
72. KELLEY, W.N. & WYNGAARDEN, J.B. Clinical syndromes associated with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. In: The Metabolic Basis of Inherited Diseases. 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1983. p. 1115-1143.
73. KESSLER, M.; NETTER, P.; DELONS, S.; GRIGNON, B.; CAO-HUU, T.; CHANLIAU, J.; PERE, P.; POIGNET, J.L.; BENOIT, J. & GAUCHER, A. Complications articulaires chez les insuffisants rénaux chroniques hémodialysés depuis plus de 10 ans.



74. KESSLER, M.; NETTER, P.; GRIGNON, B.; BERTHEAU, J.M.; AYMARD, B.; AZOULAY, E. & GAUCHER, A. Destructive beta 2 microglobulin amyloid arthropathy of the cervico-occipital hinge in a hemodialyzed patient. Letters. Arthritis Rheum. 33:602-604, 1990.
75. KJELLSTRAND, C.M.; CAMPBELL II, D.C.; von HARTITZSCH, B. & BUSELMEIER, T.J. Hyperuricemic acute renal failure. Arch Intern Med. 133:349-359, 1974.
76. KOZIN, F.; GINSBERG, M.H. & SKOSEY, J.L. Polymorphonuclear leukocyte responses to monosodium urate crystals: Modification by adsorbed serum proteins. J. Rheumatol. 6:519-526, 1979.
77. LAMBERT, J.R. & WRIGHT, V. Serum uric acid levels in psoriatic arthritis. Ann. Rheum. Dis. 36:264-267, 1977.
78. LANGFORD, H.G.; et al. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the hypertension detection and follow-up program. Arch. Intern. Med. 147:645-648, 1987.
79. LEONARD, A.; CONTY, C.M. & SHAPIRO, F.L. Osteomyelitis in hemodialysis patients. Ann. Intern. Med. 78:651-658, 1973

80. LEVINSON, D.J. Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia. In: Arthritis and allied conditions. 11th ed. Philadelphia, Lea & Fabiger, 1989. p. 1645-1676.
81. LEVINSON, D.J. & SORENSEN, L.B. Renal handling of uric acid in normal and gouty subjects: Evidence for a 4-component system. Ann. Rheum. Dis. 39:173-179, 1980
82. LOEB, J.N. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. Arthritis Rheum. 15:189-192, 1972.
83. LYNCH, E.C. Uric acid metabolism in proliferative diseases of the marrow. Arch. Intern. Med. 109:639-653, 1962.
84. McBRIDE, P. The development of hemodialysis and peritoneal dialysis. In: Clinical dialysis. 2nd ed. New York, Apleton & Lange, 1990. p. 1-25.
84. McCARTY, D.J. The inflammatory reaction to microcrystalline sodium urate. Arthritis Rheum. 8:726-735, 1965.
85. McLACHLAN, M.J. & RODNAN, G.P. Effects of food, fast and alcohol on serum uric acid and acute attacks of gout. Am. J. Med. 42:38-57, 1967.
86. McMILLAN; HASSELBACHER, P.; HAHN, J.L. & HARRIS, E.D. Interactions of murine macrophages with monosodium urate crystals: Stimulation of lysosomal enzyme release and pros-

- taglandin synthesis. J. Rheumatol. 8:555-562, 1981.
87. MALLETT, L.E.; BILEZIKIAN, J.P.; HEATH, D.A. & AURBACK, G.D.  
Primary hyperparathyroidism: Clinical and biochemical features. Medicine. 53:127-145, 1974.
88. MARTINEZ-LAVIN, m. ET AL. Coexistent gout and hypertrophic osteoarthropathy in patients with cyanotic heart disease. J.Rheumatol. 11:832-834, 1984.
89. MASSRY, S.G.; BLUESTONE, R.; KLINENBERG, J.R. & COBURN, J.W.  
Abnormalities of the musculoskeletal system in hemodialysis patients. Semin. Arthritis Rheum. 4:321-348, 1975.
90. MENEREY, K.; BRAUNSTEIN, E.; BROWN, M.; SWARTZ, R.; BROWN, C. & FOX. I.H. Musculoskeletal symptoms related to arthropathy in patients receiving dialysis. J. Rheumatol. 15:1848-1854, 1988.
91. MESSERLI, F.H.; ET AL Serum uric acid in essential hypertension: An indicator of renal vascular involvement. Ann Intern. Med. 93:817-821, 1980.
92. MÉNARD, H.A.; LANGEVIN, S. & LÉVESQUE, R.Y. Destructive spondyloarthropathy in short term chronic ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. J. Rheumatol. 15:644-647, 1988.

93. MIKKELSEN, W.M.; DODGE, H.J. & VALKENBURG, H. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia: Tecunseh, Michigam, 1959-1960. Am. J. Med. 39:242-251, 1965.
94. MITROVIC, D.R.; DARMON, N.; BARBARA, A.; RIERA, H. & BARDIN, T. Chondrolysis of the hip joint in a patient receiving long-term hemodialysis: Histologic and biochemical evaluation. Arthritis Rheum. 32:1477-1483, 1989.
95. MUNÓZ-GOMES, J. & SOLÉ, M. Dialysis arthropathy of amyloid origin. J.Rheumatol. 17:723-724, 1990.
96. NAFF, G.B. & BYERS, P.H. Complement as a mediator of inflammation in acute gouty arthritis. I. Studies on reaction between human serum complement and sodium urate crystals. J. Lab. Clin. Med. 81:747-751, 1973.
97. NAIDICH, J.B.; MOSSEY, R.T.; McHEFFEY - ATKINSON, B.; KARMEL, M.I.; BLUESTONE, P.A.; MAILLOUX, L.U. & STEIN, H.L. Spondyloarthropathy from long-term hemodialysis. Radiology 167:761-764, 1988.
98. NETTER, P.; BURNEL, D. & HUTIN, M.F. Aluminium in joint tissue of patient taking aluminium hydroxyde. Lancet 1:1056-1057, 1981.
99. NETTER, P.; KESSLER, M.; BURNEL, D.; HUTIN, M.F.; DECONES, S.;

- BENOIT, J. & GAUCHER, A. Aluminum in the joint tissues of chronique renal failure patients treated with regular hemodialysis and aluminum compounds. J. Rheumatol. 11:66-70, 1984.
- 100.O'BRIEN, W.M.; BURCH, T.A. & BUNIM, J.J. Genetics of hyperuricemia in Blackfeet and Pima indians. Ann. Rheum. Dis. 25:117-119, 1966.
- 101.PAIK, C.H.; ALAVI, I.; DUNEA, G. & WEINER, L. Thalassemia and gouty arthritis. JAMA. 213:296-297,1970.
- 102.PALELLA, T.D. & FOX, I.H. Hyperuricemia and gout. In: The metabolics basis of inherited disease. 6th. New York, McGraw-Hill, 1989. p. 965-1006.
- 103.PAULUS, H.E. ET all. Clinical significance of hyperuricemia in routinely screened hospitalized men. JAMA. 211:277-281, 1970.
- 104.PLATT, P.N. & DICK, W.C. Diuretic-induced gout: The beginnings of an epidemic? Practitioner. 229:281-284,1985.
- 105.POSTLETHWAITE, A.E.; BARTEL, A.G. & KELLEY, W.N. Hyperuricemia due to ethambutol. N. Engl. J. Med. 286:761-763, 1972.

106. PUIG, J.G.; ANTON, F.M.; JIMENEZ, M.L. & GUTIÉRREZ. Renal handling of uric acid in gout: Impaired tubular transport of urate not dependent on serum urate levels. Metabolism. 35:1147-1153, 1986.
107. REGINATO, A.J. & KURNIK, B. Calcium oxalate and other crystals associated with kidney diseases and arthritis. Semin. Arthritis Rheum. 18:198-224, 1989.
108. REGINATO, A.J. Arthropathy and cutaneous calcinosis in hemodialysis oxalosis. Arthritis Rheum. 29:1387-1396, 1986.
109. ROCK, R.C.; WALKER, W.G. & JENNINGS, C.D. Nitrogen metabolites and renal function. In: Fundamentals of clinical chemistry. 3th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1986. p.686-687.
110. ROSENTHAL, A.; RYAN, L.M. & MCCARTY, D.J. Arthritis associated with calcium oxalate crystals in an anephric patient treated with peritoneal dialysis. JAMA. 260:1280-1282, 1982.
111. ROUBENOFF, R. Gout and hyperuricemia. Epidemiology of Rheumatic Disease. Rheumatic Dis. Clin. North. Am. 16:539-551 1990.

112. RUBIN, L.A.; FAM, A.G.; RUBENSTEIN, J.; CAMPBELL, J. & SAI-PHOO, C. Erosive azotemic osteoarthropathy. Arthritis Rheum. 27:1086-1094, 1984.
113. SAMARA, A.M. & MARQUES-NETO, J.F. Gota. In: Reumatologia. São Paulo, Sarvier, 1985. p. 475-495.
114. SCHUMAKER, H.R.; REGINATO, A.J. & PULMAN, S. Synovial fluid oxalate deposition complicating rheumatoid arthritis with amyloidosis and renal failure. Demonstration of intracellular oxalate crystals. J. Rheumatol. 14:361-366, 1987
115. SEBERT, J.L.; BARDIN, T.; FARDELLONE, P.; MARIE, A.; SHIRAHAMA, T.; KUNTZ, D. & FOURNIER, A. Étude histochimique des spondylarthries amyloïdiennes de hemodialysés. Rev. Rhum. 56:121, 1989.
116. SEEGMILLER, J.L.; GRAYZEL, A.I.; LASTER, L. & LIDDLE, L. Uric acid production in gout. J. Clin. Invest. 40:1304-1314, 1961.
117. SIMKIN, P.A. The pathogenesis of podagra. Ann. Intern. Med. 86:230-233, 1977.
118. SUNDARAM, M.; WOLVERSON.; HEIBERG, E. & GRIDER. Erosive azotemic osteodystrophy. A.J.R. 136:363-367, 1981.

119. TALBOTT, J.H. & YU, T-F. Gout (or hyperuricemia) and various associated diseases. In: Gout ands uri ácid metabolism. New York, Stratton Intercontinental, 1976. p.205-224.
120. TERKELTAUB, R.A.; DYER, C.H.; MARTIN, J. & CURTISS, K. Apolipoprotein (Apo) E inhibits the capacity of monosodium urate crystals to stimulate neutrophil. J. Clin. Invest. 87:20-26, 1991.
121. TERKELTAUB, R.A.; GINSBERG, M.H. & MCCARTY, D.J. Pathogenesis and treatment of crystal induced inflammation. In: Arthritis and allied conditions. 11th ed. Philadelphia, Lea & Fabiger, 1989. p. 1691-1710.
122. TERKELTAUB, R.; MARTIN, J.; CURTIS, L.K. & GINSBERG, M.H. Glycosaminoglycans alter the capacity of low density lipoprotein to bind to monosodium urate crystals. J. Rheumatol 17:1211-1216, 1990.
123. TZAMALOUKAS, A.H. Diagnosis and management of bone disorders in chronique renal failure and dialyzed patients. Med. Clin. North. Am. 74:961-975, 1990.
124. ZOLLNER, N. & GRIEBSCH, A. Diet and gout. Adv. Exp. Med. Biol. 41B:435-442, 1974.
125. WEINER, I.M. & MUDGE, G.H. Renal tubular mechanisms for excretion of organic acids and bases. Am. J. Med. 36:743-



762, 1964.

126. WENDLING, D.; MAS, J.; CHATELAIN, F. & GUIDET, M. Bêta-2-microglobuline sérique et spondylarthrite anquilosante. Rev. Rhum. 56:441-443, 1989.
127. WILCOX, W.R. & KHALAF, A.A. Nucleation of monosodium urate crystals. Ann. Rheum. Dis. 33:313-317, 1974.
128. WILCOXON, F. Individuals Comparisons by Ranking Methods. Biometrics. 1: 80-3, 1945. Apud Estatística Experimental paramétrica. 3.a ed. São Paulo, Editora da USP, 1979. p. 45-52.
129. WILSON, J.M. & KELLEY, W.N. Molecular basis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in a patient with the Lesch-Nyhan syndrome. J. Clin. Invest. 71:1331-1335, 1983.
130. WORDSWORTH, B.P. & MOWAT, A.G. Rapid development of gouty tophi after diuretic therapy. J. Rheumatol. 12:376-377, 1985.
131. WYNGARDEEN, J.B. & KELLEY, W.N. Gout. In: The metabolic basis of inherited disease. 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1983. p. 1043.