

## **Gota: Uma revisão da literatura**

### *Gout: A review of the literature*

Adriane Maris Heckler<sup>1</sup>, Bruna Uhmman Wust<sup>1</sup>, Karine Santos de Bona Libardoni<sup>2</sup>, Tiago Bittencourt de Oliveira<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acadêmicas do curso de Farmácia, URI - Campus de Santo Ângelo, RS, Brasil; <sup>2</sup> Farmacêutico. Mestre em Farmácia. Departamento de Ciências da Saúde. Docente da URI - Campus de Santo Ângelo, RS, Brasil; <sup>3</sup> Farmacêutica. Docente Doutora em Farmacologia. Departamento de Ciências da Saúde. URI - Campus de Santo Ângelo, RS, Brasil.

#### **RESUMO**

A Gota ou também chamada de artrite gotosa é uma artropatia inflamatória desencadeada pelo excesso de ácido úrico que acaba se depositando, na forma de cristal de urato monossódico, na articulação. O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas, que deve dissolver-se no sangue e ser eliminado através da urina. Quantidades excessivas de ácido úrico podem surgir devido a erros inatos do metabolismo das purinas seja pela superprodução e/ou insuficiência na excreção renal de ácido úrico ou pode estar relacionado a condições ou enfermidades que elevam seus níveis séricos. O presente estudo baseou-se numa revisão da literatura que teve como objetivo salientar aspectos recentes da gota relacionados a patogenia, além de características clínicas, diagnóstico, prevenção e tratamento. Para a realização desta revisão, foram selecionados artigos científicos publicados em bancos de dados. Foram utilizados artigos publicados nos últimos 15 anos, nos idiomas português, espanhol e inglês. A Gota pode ser dividida em quatro fases: hiperuricemia assintomática, crise aguda, períodos intercríticos e gota crônica que podem evoluir para urolitíase e nefropatia úrica. A gravidade da doença é proporcional à frequência das crises agudas e a repetição desses quadros indica progressão do processo patológico.

**Descritores:** Artrite gotosa; Gota; Ácido úrico.

#### **ABSTRACT**

Gout or also called gouty arthritis is an inflammatory joint disease triggered by excessive uric acid that ends up depositing in the form of monosodium urate crystal, within the joint. Uric acid is the final product of purine metabolism, which must dissolve in blood and should be eliminated through the urine. Excessive amounts of uric acid may arise due to inborn errors of metabolism of purines or by over-production and / or impaired kidney excretion of uric acid or may be related to conditions or diseases that raise serum levels. The present study was based on a review of the literature that aimed to highlight recent aspects of gout related to pathogenesis, clinical features, diagnosis, prevention and treatment. For a performance of this review, scientific papers published in databases were selected. We used articles published in the last 15 years, in the languages, Spanish and English. Gout can be divided into four phases: asymptomatic hyperuricemia, acute crisis, intercritical periods, chronic gout that may progress to urolithiasis and uric nephropathy. Disease severity is proportional to the frequency of acute attacks and repetition of these conditions indicates progression of the pathological process.

**Descriptors:** Gouty arthritis; Gout; Uric acid.

## INTRODUÇÃO

A gota é um tipo de artropatia inflamatória causada pela cristalização do ácido úrico, que se deposita no interior da articulação e está associada à hiperuricemia. Trata-se de uma doença milenar sendo conhecida há mais de 4500 anos, as primeiras descrições referentes a essa doença são de Hipócrates, que a denominou de gota, termo que vem do latim "gutta" devido às gotas de líquido que surgiam na articulação do hálux, na maioria dos pacientes. Na Grécia Antiga, a gota era conhecida como "a doença dos reis", em razão da forte associação do consumo de alimentos finos e de álcool etílico <sup>1</sup>.

A gota é a artrite inflamatória mais presente no mundo, acomete quase 2% dos adultos <sup>2</sup> e sua prevalência aumenta com a idade afetando sobretudo homens (dois a sete por cada mulher afetada), ocorrendo geralmente a partir dos 40 anos no sexo masculino e dos 60 no sexo feminino <sup>3</sup>. Entre os principais fatores envolvidos no aumento da prevalência dessa enfermidade, observados nas duas últimas décadas, pode-se incluir o aumento da longevidade, uso de diuréticos e aspirina em dose baixa, alterações nos hábitos alimentares, insuficiência renal crônica, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e síndrome metabólica <sup>4,5</sup>.

Os níveis de ácido úrico dependem de fatores metabólicos determinados geneticamente como atividade enzimática, fatores nutricionais e também da eficiência de sua excreção renal. Tradicionalmente, níveis aumentados de ácido úrico são um fator de risco para o desenvolvimento de Gota, ou seja, nem todo o indivíduo que apresenta hiperuricemia sofrerá essa doença <sup>6</sup>.

Estima-se que mais de 10% da população possa ter hiperuricemia, mas só 0,5% tem gota clínica <sup>7</sup>.

Classicamente, a gota clínica apresenta-se como: artrite aguda e geralmente monoarticular, período intercrítico e gota tofácea crônica, associado à hiperuricemia e à presença de cristais de monourato de sódio (MUS) nos tofos de tecido conjuntivo e nos rins <sup>8</sup>, que serão mais profundamente abordadas no decorrer do artigo. O tratamento da gota visa a redução das crises agudas, da inflamação articular, da prevenção de novas crises e a diminuição progressiva da quantidade total de uratos no organismo, tentando de uma maneira geral, melhorar assim, as lesões resultantes da sua deposição nos tecidos <sup>3</sup>.

Sendo assim, o presente estudo baseou-se numa revisão simples da literatura que teve como objetivo salientar aspectos recentes da gota relacionados a patogenia, além de características clínicas, diagnóstico, prevenção e tratamento.

## MÉTODO

O presente estudo de revisão bibliográfica foi fundamentado em dados gerados pela literatura científica sobre gota e aspectos referentes a esta doença. Para a realização desta revisão, foram selecionados artigos científicos publicados em bancos de dados como *Pubmed*, *Scielo*, *Lilacs*, Google Acadêmico e livros da área específica. Foram utilizados artigos publicados nos últimos 15 anos, nos idiomas português, espanhol e inglês. Nas buscas, os seguintes descritores, em língua portuguesa e inglesa, foram considerados: "Gota", "Hiperuricemia", "Metabolismo de purinas" e "Tratamento farmacológico da gota". Em seguida, identificaram-se os artigos que atenderam

aos seguintes critérios de inclusão: (a) sujeitos com gota; (b) amostra de adultos e idosos; (c) artigo original de pesquisa com seres humanos e artigos de revisão. Os artigos foram selecionados de acordo com o seu grau de relevância para a proposta dessa revisão.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Patogênese da gota

O ácido úrico é um produto do metabolismo das purinas, que são onstituintes de todas as células do organismo e da maioria dos produtos alimentares. É considerado um ácido fraco ( $pK_a = 5,8$ ) que existe largamente como urato, a forma ionizada, em pH fisiológico, sendo que a quantidade de urato no organismo é o resultado do balanço entre a ingesta dietética, a síntese endógena e a taxa de excreção <sup>7</sup>, conforme apresenta esquema da figura 1. A hiperuricemia pode em 10% dos casos resultar de superprodução e, em 90% dos casos, de

uma baixa excreção, ou uma combinação dos dois. Em condições normais, o excesso de ácido úrico é balanceado pela excreção renal, cerca de 2/3 do total. A secreção pelo intestino delgado e, sua consequente quebra pelas bactérias do intestino corresponde ao 1/3 restante <sup>5,9</sup>.

A ingesta de purinas, abundante em alimentos e bebidas, contribui substancialmente para os níveis séricos de ácido úrico. As principais bases púricas são a adenina e guanina, mas também são encontradas a xantina e hipoxantina. O anel purina é sintetizado a partir da síntese de novo onde se tem a formação da inosina 5'-monofosfato (IMP) que é o precursor da adenosina 5'-monofosfato (AMP) e guanosina 5'-monofosfato (GMP), processo este que depende de moles de ATP. Esta via apresenta 10 etapas metabólicas realizadas por enzimas citoplasmáticas além de requerer de aminoácidos como doadores de nitrogênio, carbono e dióxido de carbono <sup>10</sup>.

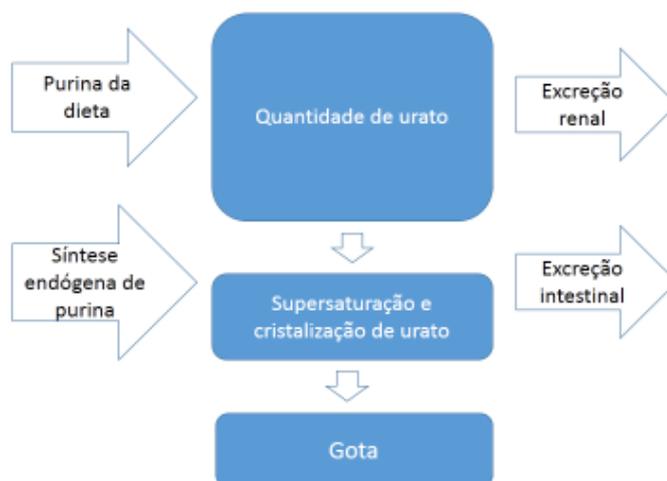


Figura 1. A gota é o produto da supersaturação e cristalização do ácido úrico nas articulações. O esquema acima apresenta as fontes e meios de excreção do ácido úrico. Conforme: Keenan et al. (2017)<sup>11</sup>.

Na síntese de novo de purinas, a formação do 5-fosforribosilamina a partir de glutamina e 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) é o ponto de regulação da via metabólica para a formação do IMP. A enzima responsável por catalisar essa reação é a glutamina PRPP aminotransferase, que é regulada alostericamente pelos produtos finais, ou seja, IMP, AMP e GMP que atuam como inibidores. Entretanto, o PRPP atua como um efetor positivo. Desse modo, a concentração destes produtos é que regula a síntese de purinas<sup>10</sup>.

Outro ponto de regulação é encontrado entre a conversão de IMP para AMP e GMP. Na síntese de GMP através de IMP a enzima IMP desidrogenase tem sua velocidade regulada por GMP que atua como inibidor do processo. Porém, na conversão de IMP para AMP a enzima Adenilossuccinato sintetase tem sua atividade regulada pela concentração de AMP. Defeitos nesta via metabólica levam à perda da regulação da síntese de purinas o que resulta em uma produção aumentada das purinas e consequentemente do produto final do seu catabolismo, o ácido úrico<sup>10</sup>.

Existem duas vias de recuperação de bases púricas e nucleosídeos para a formação de nucleotídeos. Uma delas utiliza as bases hipoxantina, guanina e adenina como substratos, enquanto que a outra via utiliza nucleosídeos pré-formados. Essa recuperação é realizada pelas enzimas fosforribosiltransferases que utilizam o PRPP como doador de ribose fosfato. Essas enzimas são a hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HGPRTase) e a adenina fosforribosiltransferase (APRTase) cujas atividades são reguladas pelos seus produtos finais, ou seja, IMP/GMP e AMP, respectivamente. A

hipoxantina e a guanina usados nessa recuperação provém da degradação de nucleotídeos purínicos endógenos e exógenos enquanto que a adenina vem da síntese de poliamidas<sup>10</sup>.

Portanto, entre as causas conhecidas de hiperprodução de ácido úrico, pode-se citar anormalidades no metabolismo das enzimas envolvidas na síntese de nucleotídeos purínicos (deficiências nas enzimas HGPRTase, glicose-6-fosfatase, frutose-1-fosfatase e superprodução da PRPP sintetase) (11), *turnover* aumentado dos nucleotídeos (por exemplo, desordens mielo e linfoproliferativas, anemia hemolítica e psoríase), degradação acelerada do trifosfato de adenosina (ATP) (por exemplo, abuso de etanol, doenças do armazenamento de glicogênio, tipos I, III, V e VII, ingestão de frutose, intolerância hereditária a frutose, hipoxemia e hipoperfusão tecidual e exercício muscular excessivo) e ingestão excessiva de purinas na dieta<sup>7</sup>.

Uma das formas genéticas da elevação do ácido úrico é a síndrome de Lesch-Nyhan, uma doença rara ligada ao cromossomo X caracterizada pela deficiência da enzima Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HGPRTase). Os sintomas apresentam hiperuricemia e suas sequelas (gota, cálculos renais e tofos), além de deficiências motoras (distonia, espasticidade e coreia), deficiência intelectual e comportamento auto destrutivo<sup>12,13</sup>.

Em síntese, a causa da gota está relacionada tanto a fatores genéticos quanto ambientais, mas a prevalência crescente dessa enfermidade, observada nas duas últimas décadas, acredita-se ser devida, principalmente, aos fatores

ambientais relacionados com os hábitos de vida e com a dieta <sup>7</sup>.

Baseado nessas possíveis causas da ocorrência da gota, a mesma pode ser classificada como primária ou secundária, sendo a primária decorrente do erro inato do metabolismo das purinas que resulta em uma síntese de nucleotídeos purínicos aumentada e a gota de causa idiopática ou secundária resultante de outras condições ou enfermidades que elevam os níveis de ácido úrico, por diminuição da excreção ou por aumento da produção e recuperação de nucleotídeos <sup>10</sup>.

### Manifestações clínicas

As manifestações clínicas desta patologia surgem devido a baixa solubilidade do ácido úrico em meio aquoso que acabam se depositando nas articulações das extremidades e no tecido intersticial renal <sup>10,11</sup>. A cristalização acontece devido à supersaturação no espaço intersticial e articular associado a outros fatores como temperatura local, hipóxia tecidual e PH do local <sup>14</sup>.

O quadro clínico dessa doença geralmente é dividido em 5 fases: hiperuricemia assintomática, artrite gotosa aguda, período intercrítico, gota tofácea crônica e por fim, gota renal e urolitíase <sup>1,15</sup>.

Na hiperuricemia assintomática o indivíduo apresenta níveis elevados de ácido úrico sérico sem apresentar nenhum sintoma. A hiperuricemia está relacionada com outras afecções não relacionadas com a deposição de cristais, como hipertensão, insuficiência renal, doença cardiovascular, resistência insulínica, obesidade e diabetes mellitus. Entretanto, estes indivíduos apresentam maiores chances de desenvolver a doença do que aqueles que apresentam níveis normais de ácido úrico <sup>1,15</sup>.

No ataque agudo de gota o paciente apresenta dores intensas que podem ter duração de horas até dias e descamação da pele sobre a articulação afetada, normalmente à noite e no início da manhã. Este ataque pode ser mono ou oligoarticular sendo, geralmente, nas articulações do hálux e demais pododáctilos, as tarsometatarsianas, tíbio-társicas, joelhos, punhos, mãos e cotovelos <sup>16</sup>. As crises são geralmente desencadeadas por eventos específicos, como trauma, cirurgia, doenças intercorrentes, excesso de ingestão alcoólica ou drogas que alteram as taxas de ácido úrico sérico <sup>14</sup>.

O período intercrítico é o tempo entre crises, onde o paciente permanece assintomático. Quanto mais eficiente for o tratamento, maior será esse período e melhor será o prognóstico quanto a futuras crises <sup>16</sup>.

A gota tofácea crônica é caracterizada pelo surgimento de tofos que são resultantes do depósito de cristais de urato monossódico na articulação. Quando não tratados, esses tofos adquirem grandes proporções. Os locais mais afetados são a bursa olecraneana do cotovelo, tendão de Aquiles, região dorsal dos pés e mãos, joelhos, tornozelos e pavilhões auriculares <sup>16</sup>.

Devido a excreção elevada de ácido úrico pelo rim e baixo pH verificado na urina, a solubilidade do ácido úrico diminui o que leva à formação de cálculos. Além da urolitíase pacientes com altos níveis de ácido úrico sérico podem desenvolver nefropatia úrica decorrente do depósito de cristais de urato nos interstícios renais <sup>16</sup>.

### Diagnóstico

O diagnóstico de gota baseia-se na associação de crises de artrite, presença

de tofos, hiperuricemia e em doença avançada na artropatia crônica e destrutiva<sup>17,18</sup>. Episódios de monoartrites sucessivas, podagra (é a inflamação da primeira articulação metatarsofalangina), sexo masculino, acima dos 40 anos, história familiar de gota, urolitíase, também são elementos que sugerem fortemente o diagnóstico<sup>1,14</sup>. O American College of Rheumatology e o European League Against Rheumatism desenvolveram critérios classificatórios, em 2015, de forma a agrupar os pacientes em um grupo semelhante, e permitem que um paciente seja classificado como portador de gota caso tenham sofrido um episódio de dor ou edema em uma articulação ou bursa com a presença de cristais de urato em alguma localização ou sem a positividade do líquido, mas com sinais clínicos ou exames de imagem positivos<sup>18</sup>.

Nem sempre a hiperuricemia é devido à gota, então é por todos aceito que o diagnóstico de certeza da gota repousa na identificação do cristal de MonoUrato Sódico (MUS) no líquido sinovial e/ou no tofo (local de acúmulo de MUS geralmente em tecido subcutâneo, sendo cotovelo, região aquiliana, mão e pavilhão auricular os locais mais frequentes de depósito). Crises de gota tipicamente afetam extremidades inferiores, tendo seu começo, primeiras crises, em 90% do pacientes, com frequência em articulações dos pés<sup>1,2,11</sup>.

Ainda, estudos radiológicos, podem revelar as mudanças císticas,

características, na porção epifisária do osso, tanto quanto a destruição da cartilagem e articulação. Essas mudanças são o resultado da reposição dos sais de cálcio com urato de sódio. Elas ocorrem somente depois de muitos estágios de artrite gotosa aguda, de modo que a radiologia não é medida útil no diagnóstico precoce da artrite gotosa aguda. Em artropatia crônica da gota pode haver alterações destrutivas articulares com radiologia típica caracterizada pelas lesões em “saca-bocado”, uma erosão óssea bem definida, de borda saliente com preservação do espaço articular<sup>1</sup>.

Deve-se observar que a gota no idoso apresenta-se de forma diferente da que é comumente vista no adulto jovem. Gota poli articular é mais frequente como manifestação inicial da doença. A distribuição articular mostra envolvimento de pequenas articulações das mãos, e tofos ocorrem precocemente no curso da doença, muitas vezes em localizações atípicas<sup>17</sup>.

O diagnóstico deve ser baseado numa história clínica condizente e elevação dos níveis séricos de urato. Um grande número de crises ocorre em pacientes que apresentam um nível normal ou até mesmo baixo de urato sérico, e existem pacientes com artrite de outras causas e hiperuricemia concomitante. A acurácia do diagnóstico clínico na ausência de cristais é mais baixa. Os valores de referência de ácido úrico em amostras de soro e urina são descritos na tabela a seguir<sup>19</sup>:

Tabela 1: Valores de referência do ácido úrico em amostras de soro e urina segundo o gênero.

Amostra	Masculino	Feminino
SORO	2,5 a 7,0 mg/dL	1,5 a 6,0 mg/dL
URINA	250 a 750 mg/24 horas	

Fonte: Macedo, 2005 <sup>19</sup>.

### Tratamento

O tratamento da gota se divide em duas fases: o tratamento das crises e o seu tratamento profilático. A gota não tem cura, mas pode ser controlada. Os objetivos da terapêutica, conforme o American College of Rheumatology e o European League Against Rheumatism são reduzir os níveis séricos de ácido úrico >6mg/dL, já em pacientes com a doença mais severa a meta passa a ser um ácido úrico >5mg/dL. Outros objetivos são diminuir as chances de novas crises, abreviar a duração da inflamação durante um episódio agudo e reduzir os sintomas, além de evitar lesões nas articulações <sup>2,11,19,20</sup>.

Atualmente, estão disponíveis várias opções para o tratamento da gota aguda, incluindo anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), colchicina, corticosteroides e corticotropina (hormônio adrenocorticotrópico [ACTH]). No entanto, em muitos pacientes os tratamentos disponíveis são contraindicados, em grande parte devido à presença de comorbidades comuns, tais como hipertensão, doença cardiovascular, problemas renais e diabetes <sup>21,22</sup>.

#### Tratamento não farmacológico

A educação do paciente e a modificação de estilo de vida,

particularmente dietético, em pacientes com gota, se tornam centrais para o tratamento da gota. Recomendações incluem redução de peso e melhoria da força muscular (fisioterapia nos doentes mais debilitados), restrição alcoólica (especialmente cerveja pelo seu alto conteúdo de purina, 1g em cada 100g da bebida) e consumo limitado de alimentos ricos em purina (porco, caça, vísceras de animais, conservas de peixe, mariscos, café, chá, chocolate e álcool) <sup>1,3,11</sup>.

No entanto, a dieta restritiva tem um papel secundário se o doente não for obeso e se vai iniciar terapêutica, uma vez que nos doentes obesos, é preferível uma dieta hipocalórica, hipolipídica e hipoproteica, para controle não só da uricemia mas também do peso e copatologias metabólicas <sup>1</sup>.

#### Tratamento farmacológico da crise de gota

Durante a crise de gota o tratamento é feito com Colchicina e anti-inflamatórios não esteroides. Pacientes que não toleram esses medicamentos opta-se o uso de corticosteroides e antagonistas interleucina-1 (Canakimumabe) <sup>16</sup>.

Os anti-inflamatórios não esteroides são a terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes, desde que não haja

contraindicação<sup>23,24</sup>. O principal mecanismo de ação dos AINEs ocorre através da inibição específica da COX e consequente redução da conversão do ácido aracídico ou araquidônico (AA) em prostaglandinas. Reações mediadas pelas COXs, a partir do AA produzem PGG<sub>2</sub>, que sob ação da peroxidase forma PGH<sub>2</sub>, sendo então convertidas às prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos (TXs)<sup>16</sup>.

Os AINEs apresentam uma velocidade na resposta maior do que a colchicina, porém não pode ser utilizado por pacientes que apresentam insuficiência renal, hipertensão, úlcera péptica ou insuficiência cardíaca congestiva. Deve-se iniciar com dose maior e mantê-la por 7 a 10 dias. Entre os principais AINES utilizados no tratamento de crises agudas da gota estão: Indometacina, Piroxicam, Naproxeno e Sulindaco. O ácido acetilsalicílico, apesar de ser um anti-inflamatório não esteroideal deve ser evitado sempre que possível, pois reduz a excreção de ácido úrico pelos rins<sup>22,24,25</sup>. Os inibidores específicos da ciclooxigenase-2 (Coxibes – Refecoxib, Celecoxib) apesar de serem fármacos eficientes nas crises de gota, seu uso não é aconselhável em pacientes com crises de gota associadas a doença cardiovascular e/ou cerebrovascular estabelecidas<sup>24</sup>.

A colchicina é um alcalóide derivado de extratos de açafrão (*Crocus autoimmale*). É provável que a colchicina atue diretamente sobre a resposta inflamatória, principalmente nos leucócitos polimorfonucleares<sup>19</sup>. Atua no alívio da dor através da sua ligação a dímeros de tubulina e por inibição da polimerização da  $\beta$ - tubulina em microtúbulos, interferindo assim com as funções de neutrófilos, incluindo a diapedese (movimento ameboide),

mobilização, degranulação e, mais importante, a quimiotaxia de leucócitos. É metabolizada no fígado e excretada na urina e pelo trato biliar. A meia-vida da colchicina oral em doentes com funções renais e hepáticas normais é de aproximadamente 9 horas, enquanto que em pacientes com insuficiência renal é 24 horas<sup>21</sup>.

A colchicina é o fármaco mais efetivo quando iniciado precocemente e principalmente quando existir alguma contra indicação para o uso de AINES. A dose de ataque é 1 mg administrado pela via oral e, posteriormente, 0,5 mg a cada duas horas até melhora dos sintomas. O medicamento não apresenta efeito algum sobre a concentração de urato sérico, a excreção urinária do ácido úrico ou a solubilidade do urato no plasma. Apresenta, contudo, efeitos adversos frequentes, dose-dependentes, como vômitos, diarreia, dor abdominal e mais raramente hepatite, supressão medular, neuropatia e insuficiência cardíaca<sup>3,24,26</sup>.

Os corticosteroides podem ser usados via oral, intravenosa, intramuscular e intra-articular, e são indicados caso não seja possível o uso de AINES ou colchicina (24). Por serem lipofílicos, os corticosteróides ultrapassam rapidamente a membrana celular e entram no citoplasma, onde se ligam ao receptor específico e, desta forma, atingem o núcleo celular, interagindo com o DNA e regulando a ativação e supressão de diferentes genes de alguns mediadores da inflamação como as citocinas, de enzimas indutíveis durante o processo inflamatório como a COX-2 e de moléculas de adesão (que recrutam células inflamatórias como neutrófilos, eosinófilos e linfócitos T da circulação, para os locais da inflamação)<sup>16</sup>. Entre os protocolos de tratamento, sugere-se a

utilização de prednisona na dose de 30 mg/dia durante três dias, triancinolona acetona, 60 mg intramuscular em toma única ou metil-prednisolona endovenosa.

A Corticotropina (ACTH) é secretada pela glândula pituitária, e estimula a produção de cortisol, corticosterona e andrógenos pela pituitária. Sugere-se sua utilização na dose de 40UI intramuscular/intravenoso/subcutâneo 8/8h, com redução em 1 a 2 semanas conforme a clínica <sup>3</sup>. Entretanto, o mecanismo exato de ação do ACTH na inflamação gotosa ainda não é bem compreendido <sup>21</sup>.

Os agentes biotecnológicos têm sido cada vez mais utilizados no tratamento da gota como, por exemplo, a canakimumabe e infliximab. A Canakimumabe trata-se de um anticorpo monoclonal humano que atua contra a interleucina-1. Ele se liga com alta afinidade à IL-1 beta humana, neutralizando sua atividade biológica pelo bloqueio de sua interação com os receptores IL-1 beta, desta forma, impedindo a ativação genética induzida pela IL-1 beta e a produção de mediadores inflamatórios, como a interleucina-6 ou a ciclo-oxigenase-2 <sup>19</sup>.

Estudos indicam que a inibição da IL-1 pode ter um papel importante na prevenção e tratamento de manifestações clínicas de gota. Pelo fato de que os mecanismos de ativação da resposta inflamatória pelos cristais de ácido úrico são cada vez melhor compreendidos, as utilizações de agentes específicos para mediadores envolvidos na crise aguda de gota podem representar no futuro uma poderosa ferramenta no tratamento de casos refratários às terapias convencionais ou quando seu uso é contraindicado <sup>11,22,27</sup>.

Uso combinado de fármacos para tratamento da gota

Em casos graves de gota, caracterizados por intensa dor e, muitas vezes, uma apresentação poliarticular, deve ser utilizado tratamento combinado de fármacos. As combinações sugeridas incluem colchicina com AINEs, corticosteróides orais com colchicina ou corticosteróides intra-articulares com cada uma das outras opções. Há poucas descrições na literatura que apoiam o uso combinado de anti-inflamatórios na gota aguda, a maioria dos estudos avalia a monoterapia, apesar de, na prática clínica, ocorrer o uso comum da terapia combinada <sup>21,24</sup>.

Tratamento da hiperuricemia

A meta no tratamento da hiperuricemia é alcançar uma taxa de ácido úrico menor ou igual a 6mg/dL, porém, para pacientes com sintomas e doença mais severa a meta se estabelece como menor ou igual a 5 mg/dL. Já a British Society of Rheumatology recomenda uma meta menor que 5 mg/dL para todos os pacientes (11). Nesses níveis de ácido úrico, a possibilidade de crise de gota é praticamente nula. Para a diminuição do “pool” de urato plasmático e tecidual os seguintes procedimentos têm sido realizados: modificações dietéticas, drogas uricosúricas, drogas uricostáticas, combinação de uricosúrico e uricostático e drogas uricolíticas <sup>1</sup>.

Sugere-se o alopurinol, uma droga uricostática, como primeira opção no caso de profilaxia, sendo que o mesmo inibe a enzima xantina oxidase, bloqueando a conversão de hipoxantina oxipurina a xantina e, desta, em ácido úrico. Também facilita a incorporação de hipoxantina e xantina no DNA e RNA levando a inibição

do feedback da síntese de purinas e uma diminuição da concentração de ácido úrico sérico<sup>19,20</sup>. É útil principalmente quando os doentes são hiperprodutores e hiperexcretadores de ácido úrico, sobretudo se têm litíase renal. A dose inicial deve ser de 50 a 100 mg/dia, aumentando progressivamente até 300 mg/dia, se necessário. Nos casos refratários, o alopurinol tem sido usado com segurança até 800 mg/dia. Deve controlar-se o nível do ácido úrico sérico, a cada dois meses, e reduzir então até à dose mínima eficaz para manutenção, sem suspender o fármaco por completo, para evitar a recidiva<sup>23</sup>. Também são necessários exames de acompanhamento para verificação da função hepática (AST e ALT), creatinina e hemograma (especialmente, contagem de leucócitos)<sup>11</sup>.

Sugere-se manter a colchicina (de 3 até, máximo, de 6 meses) para evitar novas crises enquanto os níveis de ácido úrico ainda não tiverem sido reduzidos pelo alopurinol, destacando que em idosos a colchicina não deveria ser usada por mais de 3 meses, já que apresenta risco de intoxicações (26). Podem ser necessários alguns meses de tratamento até se atingir valores desejáveis<sup>28</sup>.

A probenecida e sulfimpirazona, agentes uricosúricos, diminuem os níveis de ácido úrico através da inibição da reabsorção de urato no túbulo contorcido proximal e, portanto, aumentam a sua excreção. Entretanto, esse medicamento não deve ser usado em pacientes com histórico de cálculo renal por ácido úrico<sup>11,28</sup>.

A Uricase (extraída de *Aspergillus flavus*) é considerada um agente uricolítico e tem sido usada em alguns países no tratamento de prevenção da hiperuricemia associada a neoplasias e da síndrome de lise tumoral<sup>29</sup>,

demonstrando elevada eficácia. É uma enzima presente na maioria dos animais, mas não no Homem, que transforma o urato em alantoína, uma molécula mais solúvel e mais facilmente excretada na urina. Devido ao risco de reações alérgicas, recomenda-se o uso de Uricase-Peguilada, ou seja, conjugada com Polietilenoglicol (PEG), e a Uricase recombinante (Rasburicase), que pode ser ou não peguilhada<sup>3</sup>.

O oxipurinol, metabolito ativo do alopurinol, também é utilizado na terapêutica onde apresenta uma meia-vida 9 a 15 vezes mais longa do que o alopurinol. O mesmo tem sido usado com precaução em doentes com hipersensibilidade ao alopurinol, no entanto, demonstraram-se os mesmos efeitos adversos entre as duas medicações em 30% dos doentes<sup>3</sup>.

Em 2008, surgiu no mercado o Febuxostat que atua bloqueando a enzima xantina-oxidase. O Febuxostat serve de alternativa para os pacientes que não podem tomar alopurinol ou probenecida, porém, ele ainda não está disponível no Brasil (28). Mais recentemente, foi liberado pelo FDA e pela ANVISA, o medicamento Lesinurade, usado como terapia adjuvante dos inibidores da xantina oxidase (Alopurinol e Febuxostat). O Lesinurade atua na inibição da URAT1 no rim, aumentando a secreção de ácido úrico, o lesinurade tem como efeito adverso principal a diminuição da função renal com elevação da creatinina e favorecimento de formação de cálculos, portanto é contraindicado em pacientes com perda da função renal. Outros efeitos adversos relatados são dores de cabeça, gripe e refluxo gastroesofágico<sup>11</sup>.

As drogas hipouricemiantes devem ser introduzidas com dose baixa e aumento gradativo ao longo de semanas a

meses, com monitorização dos níveis de urato, função renal e efeitos adversos (função hepática e leucograma), por tempo indefinido<sup>19</sup>.

Existem fatores que acabam dificultando a redução dos níveis de ácido úrico de um paciente, mesmo utilizando a medicação convencional. Este fato pode ocorrer devido a um atraso na iniciação da terapia de redução de urato, dose inadequada ou devido ao início da terapia de redução de urato se dar durante a crise aguda de gota<sup>27</sup>, outros fatores também são a falta de aderência ao tratamento, o que pode estar refletindo um desconhecimento pelo paciente sobre como atua e como é realizado o tratamento para a gota, certos pacientes não são informados que os medicamentos hipouricemiantes não reduzem as dores e, não são analgésicos, o que gera o pensamento que o medicamento não está funcionando e, conseqüentemente, baixa adesão<sup>11,30</sup>.

### Prevenção

Uma vez que a hiperuricemia não necessariamente é sinônimo de gota,<sup>11</sup> assim, um fator de risco para o desencadeamento desta doença, as medidas preventivas se baseiam em impedir a elevação dos níveis séricos de ácido úrico. O paciente deve compreender que a ingestão de álcool e de uma quantidade excessiva de carne ou marisco e bebidas adoçadas com açúcar podem contribuir para níveis elevados de ácido úrico e, portanto deve minimizar a ingestão desses alimentos. Deve ser aconselhado a se manter bem hidratado e perder peso, pois obesidade e síndrome metabólica são fatores de risco para o desenvolvimento da gota<sup>1,11</sup>.

### CONCLUSÃO

Com base nas informações obtidas a partir da pesquisa, conclui-se que a artrite gotosa causa uma alteração metabólica dos ácidos nucléicos (purinas) que leva ao aumento do ácido úrico no sangue (hiperuricemia), isto pode provocar a formação de minúsculos cristais de urato que se depositam nos tecidos, principalmente nas articulações. O alopurinol é a droga de escolha para a redução da uricemia, pois é eficaz na maioria dos pacientes. Já o tratamento nutricional da gota inclui estratégias para perda de peso, redução no consumo de proteínas e purinas, além da diminuição do consumo de álcool. Por serem diversas as causas de exibição de uma crise de gota, é recomendado o controle periódico, mesmo com a ausência dos episódios de dor. Dessa forma, pode-se tratar profilaticamente a doença, de modo a evitar as recidivas das crises agudas, já que não há cura para a mesma.

### REFERÊNCIAS

- Novaes G S. Gota. Rev. Fac. Cienc. Med. Sorocaba. 2008;10(2):1–6.
- Sivera F, Andrés M, Carmona L, Kydd ASR, Moi J, Seth R, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Ann. Rheum. Dis. 2014 Feb;73(2):328–35.
- Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. Acta Med. Port. 2011;24(5):791–8.
- Bieber JD, Terkeltaub RA. Gout: On the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. Arthritis Rheum. 2004

Heckler AM; Wust BU; Libardoni KSB; Oliveira TB.

- Aug;50(8):2400–14.
5. Sharaf El Din UA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* 2016 Dec;1–57.
  6. Sarmiento JF, Cavalcante V de A, Sarmiento MTR, Braz A de S, Freire EAM. Chronic tophaceous gout mimicking rheumatoid arthritis. *Brazilian J Rheumatol.* 2009;49(6):741–6.
  7. Pinheiro GRC. Revendo a orientação dietética na gota. *Rev Bras Reumatol.* 2008 Jun;48(3):157–61.
  8. Batista JS, Wibeling LM. Intervenções fisioterapêuticas no idoso portador de gota. *Rev Context Saúde.* 2011;10(20):1061–4.
  9. Choi HK. Pathogenesis of Gout. *Ann Intern Med.* 2005 Oct 4;143(7):499.
  10. Devlin TM. Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas. 7ª. Blucher E, editor. São Paulo, SP; 2007. 1084 p.
  11. Keenan RT. Limitations of the Current Standards of Care for Treating Gout and Crystal Deposition in the Primary Care Setting: A Review. *Clin Ther.* 2017 Jan;1–12.
  12. Nguyen KV, Nyhan WL. Lesch–Nyhan Syndrome in a Family with a Deletion Followed by an Insertion within the HPRT1 Gene. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* 2015 Jun 3;34(6):442–7.
  13. Nguyen KV, Naviaux RK, Nyhan WL. Human HPRT1 Gene and the Lesch–Nyhan Disease: Substitution of Alanine for Glycine and Inversely in the HGprt Enzyme Protein. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* 2017;7770(January):1–
  7. Novaes GS, França HH. Gota úrica e doença cardiovascular. *Rev. Fac. Cienc. Med. Sorocaba.* 2013;15(1):213.
  15. Filipini DC, Gracioli MA. Artrite gotosa: um relato de caso. *Discip Sci Série Ciên Biol e da Saúde.* 2001;2(1):53–70.
  16. Fellet AJ, Pinto EOA, Barbosa LF, Afonso AF, Soares GF. Gota: como diagnosticar e tratar. *Rev Bras Med.* 2013;70(7):252–9.
  17. Niesvaara DC, Aranda IL, Villa JLI, López BB. Revisión y actualización de la hiperuricemia. *Med Gen.* 2006;88:593–602.
  18. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2557–68.
  19. Macedo CG, De Azevedo E. Aspectos polêmicos do tratamento da gota. *Rev Bras Med.* 2005;51–4.
  20. Brunton LL, Knollman BC, Chabner BA. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Artmed. Porto Alegre; 2012. 2112 p.
  21. Schlesinger N. Treatment of Acute Gout. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014 May;40(2):329–41.
  22. Khanna PP, Gladue HS, Singh MK, FitzGerald JD, Bae S, Prakash S, et al. Treatment of acute gout: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Aug;44(1):31–8.
  23. Wortmann RL. Recent advances in the management of gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(3):319–24.

---

Heckler AM; Wust BU; Libardoni KSB; Oliveira TB.

24. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012 Oct;64(10):1447–61.
25. Ribeiro A, Bogas M, Costa J, Costa L, Araújo D. Rasburicase no tratamento de gota tofácea. *Acta Reumatol Port.* 2009;34:551–4.
26. Black E, Sketris I, Skedgel C, MacLean E, Hanly JG. Adherence to Guidelines and the Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions Criteria for Colchicine Dosing for Gout Treatment in Beneficiaries of the Nova Scotia Seniors' Pharmacare Program. *Clin Ther.* 2015 Oct;37(10):2339–46.
27. Gonçalves RSG, Batista BA, Duarte ÂLBP. Gota e hiperuricemia: formas atípicas, novos tratamentos e risco cardiovascular. *Rev Bras Med.* 2010;18–24.
28. Marion M, Bochi GV, Sangoi MB, Moresco RN. Ácido Úrico Como Fator De Risco Para Doenças Cardiovasculares E Síndrome Metabólica. *Rev Bras Farm.* 2011;92(1):3–8.
29. Altmann A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol.* 2001 Apr;28:3–8.
30. Fields TR, Rifaat A, Yee AMF, Ashany D, Kim K, Tobin M, et al. Pilot study of a multidisciplinary gout patient education and monitoring program. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Oct;1–8.