

ABORDAGEM ACTUAL DA GOTA

Cláudia MIGUEL, Maria Jesús MEDIAVILLA

RESUMO

A Gota, uma das doenças reumáticas mais prevalentes no mundo, resulta do depósito de cristais de ácido úrico em várias localizações, sobretudo nas articulações, tecido subcutâneo e rim. Os tratamentos clássicos, apesar de eficazes, são por vezes mal tolerados ou contra-indicados. Recentemente, têm surgido novos fármacos para o tratamento da hiperuricemia e gota, nomeadamente o febuxostat e a uricase, que se revelaram bastante promissores. Alguns fármacos já utilizados noutras doenças, como o losartan, a atorvastatina, o fenofibrato e a amlodipina também parecem ter um papel no controlo da uricemia. Neste artigo revêem-se a fisiopatologia, clínica e as opções terapêuticas actuais para a Hiperuricemia e Gota.

SUMMARY

CURRENT MANAGEMENT OF GOUT

Gout, one of the most prevalent rheumatic diseases in the world, results from deposition of uric acid crystals in several locations, particularly in joints, subcutaneous tissues and kidney. The classical treatments, although effective, are often poorly tolerated or contra-indicated. Recently, new drugs have emerged for the treatment of hyperuricemia and gout, including febuxostat and uricase, which proved to be quite promising. Some drugs already used in other diseases, such as losartan, atorvastatin, fenofibrate and amlodipine also seem to have a role in monitoring the serum uric acid. This article reviews the pathophysiology, clinical management and current therapeutic options for Hyperuricemia and Gout.

C.M., M.J.M.: Instituto Português de Reumatologia. Lisboa. Portugal.

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

Hipócrates descreveu a Gota no século V a.C. e Leeuwenhoek identificou ao microscópio os cristais de ácido úrico em 1679. Na sua patogenia está implicada a cristalização do monurato de sódio, em locais privilegiados (articulações, tecidos subcutâneos, rim), devido ao aumento da sua concentração sérica – a hiperuricemia. A deposição de cristais origina sintomatologia dependente do órgão afectado, ou seja, doença articular, tofos gotosos ou litíase renal. Nas últimas décadas, com o aumento da esperança de vida, da obesidade, da insuficiência renal crónica, do uso de diuréticos e aspirina, dos transplantes de órgãos e da eficácia da quimioterapia, a prevalência da hiperuricemia e da Gota aumentou significativamente. Porém, as armas terapêuticas mais comumente aceites, como a colchicina, os anti-inflamatórios não esteróides e o alopurinol têm algumas limitações no seu uso, nomeadamente a intolerância, as alergias e as contra-indicações específicas de cada um.

Epidemiologia

A Gota afecta sobretudo homens (dois a sete por cada mulher afectada), ocorrendo geralmente a partir dos 40 anos no sexo masculino e dos 60 no sexo feminino. A maioria dos indivíduos com hiperuricemia não desenvolve Gota; cerca de sete por cento da população adulta apresenta hiperuricemia mas, apenas cerca de um por cento desenvolve a doença¹. Alguns dos factores predisponentes para o surgimento das crises são o sexo masculino, a pós-menopausa, a obesidade, a insuficiência renal, o uso de alguns medicamentos (diuréticos, ciclosporina), o consumo excessivo de alimentos ricos em purinas, como a carne e os mariscos e a ingestão de bebidas alcoólicas, especialmente cerveja³. Também parece haver associação com a Hipertensão Arterial, o Índice de Massa Corporal elevado, a Insulinorresistência, a Doença Coronária e a Hipertrigliceridemia, ou seja, com a Síndrome Metabólica^{1,2}. Por outro lado, existem crises de gota em doentes com uricemia normal, ainda que possam resultar de hiperuricemia intermitente.

Fisiopatologia

O ácido úrico é um produto do metabolismo das purinas, que são constituintes de todas as células do organismo e da maioria dos produtos alimentares. Os níveis de urato são mantidos à custa de excreção do excedente da produção diária, quer através do rim, que elimina cerca de dois terços dessa produção, quer através do intestino, que excreta o restante. Quando é ultrapassada a concen-

tração máxima de saturação no sangue (aproximadamente 6,8 mg/dl), aumenta o risco de cristalização, sobretudo na presença de condições favoráveis, como a diminuição da temperatura local ou do pH, que acontecem essencialmente nas extremidades³.

A hiperuricemia tem múltiplas causas, podendo resultar do aumento de produção de ácido úrico, da diminuição da sua excreção, ou de ambos. Assim, dentro dos mecanismos de hiperprodução, podem existir causas genéticas (défices enzimáticos no metabolismo de ácido úrico, aumento da actividade das enzimas envolvidas na sua síntese) e causas não genéticas, como os estados hipercatabólicos (excesso de ingestão alimentar, neoplasias, quimioterapia). Quanto à hiporexcreção, ela é geralmente de causa renal (podendo ser por insuficiência renal crónica, pelo uso de medicamentos que inibem a excreção de uratos ou idiopática)⁷. Os medicamentos mais frequentemente envolvidos na hiperuricemia iatrogénica são a aspirina (em doses baixas), os diuréticos tiazídicos e de ansa, a ciclosporina, o etambutol, a pirazinamida e o ácido nicotínico⁴.

Cerca de 90% dos indivíduos com hiperuricemia são hiporexcretores, ou seja, a principal causa de aumento da uricemia é a insuficiente excreção renal. Os restantes 10% apresentam hiperuricemia por hiperprodução, embora o rim excrete níveis elevados de ácido úrico (hiperexcretores). Estes factores têm importância na terapêutica: indivíduos hiporexcretores podem ser medicados com uricosúricos, aumentando assim a excreção de uratos enquanto que os hiperexcretores beneficiam de terapêutica inibidora da síntese de urato, prevenindo desta forma o risco de litíase renal.

Os cristais de ácido úrico têm propriedades pró-inflamatórias, uma vez que, ao serem fagocitados, originam a produção de citocinas inflamatórias e desencadeiam inflamação crónica. Na maioria das vezes, essa inflamação é subclínica e sustida, provavelmente por haver equilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e os seus inibidores. Quando, numa situação de sobrecarga, como uma cirurgia, a desidratação, a exposição ao frio, ou uma doença aguda, surge desequilíbrio, inicia-se de forma abrupta uma «crise aguda de gota», com inflamação intensa localizada à articulação envolvida.

Características Clínicas

A **apresentação inicial** mais comum é a monoartrite aguda. A articulação mais frequentemente atingida é a primeira metatarso-falângica (50% dos casos), designando-se a crise de **Podagra**. No entanto, podem ser envolvidas outras articulações, como as articulações do tarso, tibio-társicas, joelhos, punhos ou qualquer metacarpo-falângica.

A crise começa geralmente de madrugada, com dor e tumefacção de instalação rápida. Se for uma articulação superficial, podem surgir eritema e hiperestesia acentuados. O eritema pode evoluir posteriormente para descamação local. Num pequeno número de doentes, a crise inicial pode atingir várias articulações em simultâneo e acompanhar-se de febre ou outros sintomas sistémicos. Outros podem consultar o médico apenas quando surgem tofos sem queixas de artrite prévia.

As crises de Gota são habitualmente auto-limitadas, melhorando ao fim de poucos dias, mesmo sem medicação. No entanto, com a evolução da doença, tendem a tornar-se cada vez mais frequentes e prolongadas, atingindo em simultâneo várias articulações.

Múltiplos factores podem estar relacionados com o início de uma crise aguda de artrite gotosa: os excessos alimentares ou alcoólicos, traumatismos locais, uma doença sistémica ou um período pós-operatório. A diminuição brusca da uricemia também pode desencadear uma crise aguda de gota, como sucede por vezes ao iniciar terapêutica hipouricemiante.

Na abordagem da crise aguda de Gota é importante excluir a Artrite Séptica, a Sépsis, uma Artrite Pós-traumática, ou outras causas de mono ou oligoartrite inflamatória como as fases iniciais da artrite reumatóide e das espondilartropatias.

A **Gota crónica tofácea** resulta da acumulação de cristais em várias localizações; manifesta-se pela presença de tofos (aglomerados de cristais de monourato) tipicamente no hélix do pavilhão auricular, sobre o tendão de Aquiles, ou na superfície extensora dos cotovelos e dedos. Geralmente revela uma doença arrastada e evoluída com múltiplas crises agudas de gota prévias, mas pode surgir em indivíduos praticamente assintomáticos. Os tofos gotosos podem estagnar, diminuir ou mesmo desaparecer se for instituída terapêutica hipouricemiante eficaz.

Os doentes com Gota cujo princípio etiopatogénico é a hiperprodução de ácido úrico têm muitas vezes litíase renal associada, pela hiperexcreção de ácido úrico. Podem ter também litíase cálcica, provavelmente pela deposição de cálcio em núcleos de cristais de monourato.

Características Laboratoriais

A hiperuricemia não constitui por si só o diagnóstico de gota, porque muitos doentes apresentam crises com normouricemia e a hiperuricemia assintomática também é muito frequente. Nas crises agudas pode surgir leucocitose com neutrofilia, pelo que não serve este critério para excluir gota em favor de artrite séptica. A velocidade de se-

dimentação eritrocitária é geralmente muito baixa (< 5 mm/h), ao contrário das restantes artropatias, sobretudo a artrite séptica.

O diagnóstico definitivo da etiologia de uma artrite só pode ser feito através da análise líquido articular. No entanto, a presença de cristais não exclui uma artrite séptica concomitante. O líquido articular deve ser avaliado quanto às características macroscópicas (cor, limpidez, viscosidade) e microscópicas (contagem de células, presença e tipo de cristais, exame bacteriológico directo e cultural e características bioquímicas). Na crise aguda de gota o líquido sinovial tem características inflamatórias (baixa viscosidade, leucocitose que pode ser superior a 50000/mm³, neutrofilia geralmente acima de 70%), é estéril e apresenta, na observação ao microscópio de luz polarizada, cristais de monourato, que têm a forma de agulhas e são fortemente birrefringentes, apresentando cor amarela viva se paralelos ao eixo do condensador do microscópio⁸.

Características Imagiológicas

Durante a crise aguda, a única alteração evidente aos Raios X é a tumefacção dos tecidos moles circundantes. Na gota crónica existem características radiológicas típicas, apesar de não patognomónicas:

- 1 – Lesões osteolíticas da superfície óssea em «sacabocados», com contornos agudizados e esclerosados (osteofitose marginal); que começam por atingir a zona mais periférica do osso articular, evoluindo depois para a superfície articular; as erosões são assimétricas e relacionam-se com a presença de tumefacção dos tecidos moles adjacentes.
- 2 – Ausência de osteopenia (ao contrário, por exemplo, da artrite reumatóide, uma vez que as crises são curtas e insuficientes para causar osteopenia por desuso)
- 3 – Preservação da interlinha articular (pelo menos na fase inicial da doença)
- 4 – Osteoartrose (esclerose subcondral, osteofitose)
- 5 – Tumefacção e calcificação dos tecidos moles adjacentes (tofos gotosos calcificados).
- 6 – Anquilose (nos estados avançados da doença)

TRATAMENTO

Os objectivos do tratamento da Gota incluem o tratamento as crises agudas de inflamação articular, a prevenção novas crises, a redução da uricemia e a diminuição progressiva da quantidade total de uratos no organismo, melhorando assim as lesões resultantes da sua deposição nos tecidos.

Para o sucesso terapêutico em qualquer doença é primordial a educação do doente: a Gota é uma doença debi-

litante que pode originar dor crónica, invalidez, ou insuficiência renal crónica, mas é uma doença de fácil controlo, desde que se mantenham hábitos de vida saudáveis e o cumprimento da terapêutica. O doente deve ser informado acerca das características e prognóstico da doença e de que deve evitar factores precipitantes das crises, nomeadamente esforços físicos ou intelectuais intensos, actos cirúrgicos, infecções e abusos alimentares ou alcoólicos.

A dieta deve ter restrição de purinas (porco, caça, vísceras de animais, charcutaria, conservas de peixe, mariscos, café, chá, chocolate e álcool). No entanto, a dieta restritiva tem um papel secundário se o doente não for obeso e se vai iniciar terapêutica^{3,5}. Nos doentes obesos, é preferível uma dieta hipocalórica, hipolipídica e hipoproteica, para controlo não só da uricemia mas também do peso e co-patologias metabólicas. Deve ser iniciado um programa de exercício físico, para controlo do peso e melhoria da força muscular (fisioterapia nos doentes mais debilitados). A menos que haja contra-indicação, é benéfica a ingestão abundante de água (2-3 l/dia).

Tratamento das Crises Agudas

Após o diagnóstico de uma crise aguda de Gota, o tratamento deve começar pelas medidas gerais anti-álgicas: repouso do membro e aplicação de gelo localmente (apesar de teoricamente aumentar a cristalização de uratos, a aplicação de gelo com protecção da pele, durante 20 minutos, três vezes por dia, por reduzir significativamente a inflamação e duração da crise)⁵. O tratamento farmacológico das crises agudas pode ser feito com colchicina ou com anti-inflamatórios, ambos com eficácia demonstrada na redução das crises¹. Os hipouricemiantes não devem ser iniciados na crise aguda, uma vez que a variação da uricemia pode prolongar a cristalização e reagrar a crise.

a. Colchicina: 0,5 mg uma a três vezes por dia⁶. É a terapêutica clássica da gota, sendo mais eficaz quanto mais precocemente se iniciar a terapêutica. Apresenta, contudo, efeitos adversos frequentes, dose-dependentes, como vómitos, diarreia, dor abdominal e mais raramente hepatite, supressão medular, neuropatia e insuficiência cardíaca. Alguns autores advogam o uso de doses superiores. Por exemplo, Ahern⁷ num ensaio controlado por placebo com 43 doentes, utilizou a dose inicial de 1g, seguida de 0,5 mg 2/2 h até reduzir a dor, ou até surgir toxicidade; a colchicina foi mais eficaz (melhoria em dois terços dos doentes às 48 horas) que o placebo (melhoria em um terço dos doentes apenas), porém, mais de 80% dos doentes tratados com colchicina apresentaram efeitos adversos gastrointestinais. Por terem surgido casos de morte associados à administração endovenosa de colchicina, deve

preferir-se apenas a via oral. Nos insuficientes renais com taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 50 ml/min, deve reduzir-se a dose a metade; se inferior a 10 ml/min, a colchicina não deve ser administrada.

b. Anti-inflamatórios não esteróides (AINE): são a terapêutica de primeira linha para a maioria dos doentes, desde que não haja contra-indicação¹; devem ser iniciados precocemente, sendo que o factor mais influente na eficácia é a rapidez de início da administração e não qual o AINE escolhido. Vários esquemas terapêuticos têm sido propostos, sendo aceite que se deve iniciar com a dose terapêutica máxima, até à resolução da crise, seguida de redução rápida da dose em 2-3 dias¹. Existem na literatura alguns ensaios comparativos entre dois AINE, demonstrando a sua equivalência na eficácia. Não se conhecem ensaios clínicos aleatorizados e controlados comparando os AINE com a colchicina.

c. Inibidores selectivos da Ciclo-oxigenase 2 (COXIBE's): eficazes como alternativa aos AINE, usados geralmente nos doentes com intolerância gástrica aos AINE. Um estudo demonstrou que o etoricoxibe é tão eficaz como a indometacina no tratamento das crises agudas⁸.

d. Corticóides locais: a corticoterapia intra-articular pode ser utilizada e é bastante eficaz, desde que, antes da infiltração, se exclua a possibilidade de artrite séptica. A eficácia é maior no caso de haver apenas uma ou duas articulações envolvidas. Deve ser usada em doentes com baixa resposta ou intolerância aos AINE ou à colchicina.

e. Corticóides por via sistémica, corticotropina (ACTH): nos doentes com contra-indicação para o uso de AINE e Colchicina, como a insuficiência renal grave ou a hemorragia digestiva, pode ser necessário o uso de corticoterapia oral ou parentérica: Prednisona: 30 mg/dia durante três dias, com desmame em duas semanas¹; Acetonido de triamcinolona: 60 mg intramuscular em toma única⁹; Metil-prednisolona endovenosa⁸; ACTH: 40 UI intramuscular/intravenoso/subcutâneo 8/8h, com redução em 1 a 2 semanas conforme a clínica¹⁰;

Tratamento hipouricemiante

A instituição de fármacos hipouricemiantes deve ser feita nos casos de Gota tofácea, Nefropatia úrica, hiperuricemia com duas ou mais crises agudas de gota, manutenção das queixas apesar de terapêutica anti-inflamatória, sinais radiológicos de lesão articular, doentes transplantados renais em tratamento com inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), doentes com uricosúria superior a 1100 mg/24h (pelo risco de nefropatia úrica aguda) e, profilacticamente, antes de iniciar quimioterapia nos doentes hemato-oncológicos. A redução da quantidade total

de uratos deve ser atingida lenta e progressivamente. É fundamental assegurar a profilaxia de novas crises agudas de gota durante o tratamento, pois os hipouricemiantes não previnem e podem até desencadear crises agudas, ao alterar o equilíbrio de uratos entre o sangue e o líquido sinovial. Como medida profiláctica está recomendado o uso de colchicina, na dose de 0,5 a 1 mg/dia, ou AINE. Deve manter-se durante vários meses, até se atingir e manter o controlo dos níveis de ácido úrico.

Agentes hipouricemiantes

a. Alopurinol: é um análogo das purinas, inibidor da xantina-oxidase, conhecido há mais de 50 anos. 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 refractários, o alopurinol tem sido usado com segurança até 800 mg/dia. Deve controlar-se periodicamente a uricemia e reduzir então até à dose mínima eficaz para manutenção, sem suspender o fármaco por completo, para evitar a recidiva¹. Existem alguns efeitos adversos frequentes (> 1%): exantema, náuseas, diarreia, aumento das transaminases e fosfatase alcalina séricas; os efeitos adversos menos frequentes (< 1%) incluem cefaleias, vômitos, hepatite tóxica, insuficiência renal aguda, agranulocitose, neuropatia periférica e reacções cutâneas como o Síndrome de Stevens-Johnson ou o Síndrome de Lyell, potencialmente graves. A fim de os minimizar, deve evitar-se o uso de alopurinol nos insuficientes renais e idosos. Se não for possível, deve reduzir-se a dose para 100 a 200 mg/dia sempre que TFG < 30 ml/min e, se for menor que 10 ml/min, não ultrapassar os 100 mg/dia. Interações medicamentosas: o alopurinol aumenta a toxicidade da azatioprina e da 6-mercaptopurina (a dose destas deve ser reduzida a 25-30% da dose inicial quando se inicia a terapêutica com alopurinol¹) e prolonga a semi-vida da varfarina e teofilina.

Quando o tratamento com alopurinol é imperativo mas surgem reacções de hipersensibilidade, desde que não sejam reacções graves, pode tentar-se a dessensibilização¹¹.

b. Uricosúricos: úteis nos doentes hipoxcretadores, inibindo a reabsorção de ácido úrico no túbulo contornado proximal do rim. A uricosúria aumenta significativamente, pelo que surge o risco de cristalização nas vias urinárias e litíase renal. Para minimizar este risco, a dose de uricosúrico deve ser aumentada gradualmente ao longo de 2-6 semanas, a ingestão de água deve ser sempre superior a 2L/dia, preferencialmente alcalinizada com bicarbonato de sódio^{1,12} e deve evitar-se o uricosúrico sempre que exista nefrolitíase

ou insuficiência renal com TFG < 30ml/min. Os uricosúricos actualmente utilizados são o Probenecid (500 a 2000 mg/dia divididos em doses), a Sulfimpirazona (100 a 600 mg/dia) e a Benzebromarona (20-150mg/dia).

c. Uricolíticos: Urato-Oxidase (Uricase) 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. Esta reacção tem como produto colateral o peróxido de hidrogénio, que aumenta significativamente o potencial oxidativo, pelo que parece ter sido uma vantagem evolutiva dos primatas deixar de possuir a enzima. A Uricase (extraída de *Aspergillus flavus*) tem sido usada em alguns países no tratamento de prevenção da hiperuricemia associada a neoplasias e da síndrome de lise tumoral¹³, demonstrando elevada eficácia. Devido à sua antigenicidade inerente, a eficácia é progressivamente menor a longo prazo, podendo mesmo desencadear reacções alérgicas. A Uricase-Peguilada, ou seja, conjugada com Polietilenoglicol (PEG), e a Uricase recombinante (Rasburicase), que pode ser ou não peguilada, estão associadas a menor número de reacções alérgicas e mantêm-se em uso para o tratamento da síndrome de lise tumoral, mas também em estudo para o tratamento de doentes com hiperuricemia grave e refractária^{1,14}.

Novidades terapêuticas na hiperuricemia

a. Oxipurinol: é o metabolito activo do alopurinol, com uma semi-vida 9 a 15 vezes mais longa; tem sido usado com precaução em doentes com hipersensibilidade ao alopurinol, no entanto, demonstraram-se os mesmos efeitos adversos que com o alopurinol em 30% dos doentes^{1,15}.

b. Febuxostat: é um inibidor não purínico da xantina-oxidase, de metabolização hepática, pelo que não requer ajuste à função renal. Ensaio de fase II e fase III demonstraram a sua eficácia e segurança, mesmo em doentes com intolerância ao alopurinol ou com insuficiência renal ligeira a moderada¹⁶. Os efeitos adversos reportados foram ligeiros a moderados, incluindo alteração das provas de função hepática, náuseas, diarreia, cefaleias, artralguas e outros sintomas musculoesqueléticos, alguns dos quais surgiram apenas em doentes concomitantemente tratados com colchicina¹⁷. O estudo FACT (Becker et al)¹⁸ envolveu 760 doentes com gota e uricemia > 8 mg/dL. Foram randomizados em três grupos: febuxostat 80 ou 120 mg uma vez por dia, ou alopurinol 300 mg uma vez por dia; todos fizeram profilaxia de crises antes e durante o tratamento; no final das 52 semanas, 81%, 82% e 39% dos doentes, respectivamente, atingiram uricemia < 6 mg/dL. Também Schumacher¹⁹, num estudo com a duração de 5

anos, demonstrou a eficácia e segurança do tratamento com febuxostat em 116 doentes tratados com doses entre 40 e 120 mg diários, atingindo a remissão da doença em 93% dos doentes que concluíram o estudo (cerca de 50%).

c. Y-700: é um inibidor da xantina-oxidase com metabolização hepática, com eficácia demonstrada no tratamento da hiperuricemia induzida em ratinhos. Ainda estão em curso estudos de eficácia e segurança em humanos²⁰.

d. Vitamina C: um único ensaio clínico aleatorizado e controlado por placebo demonstrou que a vitamina C, na dose de 500 mg/dia, durante dois meses, reduziu a uricemia em 0,5 mg/dl²¹.

e. Outros fármacos: fármacos com efeito hipouricemiante secundário podem ter benefício nos doentes com indicação primária para o seu uso, nomeadamente o losartan²² e a amlodipina²³, usados como hipotensores, o fenofibrato²⁴ e a atorvastatina²⁵, quando usados na hiperlipidemia, e o *sevelamer*, um gel quelante de fósforo usado nos doentes hemodialisados²⁶.

f. Agentes biotecnológicos: O infliximab, um agente anti-factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) e o anakinra, um antagonista da interleucina 1, que são já usados para diferentes doenças reumáticas, foram utilizados pontualmente em doentes gotosos refractários às terapêuticas convencionais, com efeitos benéficos²⁷⁻²⁹. Uma vez que os mecanismos de activação da resposta inflamatória pelos cristais de ácido úrico são cada vez melhor compreendidos, agentes específicos para mediadores envolvidos na crise aguda de gota poderão, no futuro, ser uma esperança para o tratamento de casos refractários às terapêuticas actuais.

Tratamento da hiperuricemia assintomática

De um modo geral, a hiperuricemia assintomática não deve ser tratada farmacologicamente, uma vez que a maior parte dos indivíduos não desenvolve crises de gota³⁰. A relação custo-benefício do tratamento hipouricemiante tem sido estudada, concluindo-se ser vantajosa quando se tratam apenas doentes com duas ou mais crises por ano³¹. No entanto, existe uma corrente crescente defendendo que a hiperuricemia é um factor de risco independente para a aterosclerose e as doenças cardiovasculares^{32,33}. Numa abordagem holística do doente, recomenda-se que se rastreiem e tratem os restantes factores de risco cardiovascular que fazem parte da síndrome metabólica (obesidade, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes e insulinoresistência)³⁴. Medidas gerais, como o controlo do peso, dieta saudável, ingestão de água e prática de exercício físico regular podem ser sempre adaptadas ao doente, independentemente da uricemia. Estudos futuros permitirão avaliar os efeitos

do tratamento hipouricemiante na prevenção de eventos cardiovasculares.

CONCLUSÃO

A prevalência da Gota tem aumentado nas últimas décadas e merece uma abordagem diagnóstica e terapêutica atentas e informadas. Nas crises agudas de Gota, quer a colchicina quer os AINE podem ser usados, não havendo ainda estudos que demonstrem qual o melhor regime terapêutico. Na Gota crónica, devem usar-se hipouricemiantes para atingir e manter a normouricemia, sendo mais usado o alopurinol. Existem hoje alternativas ao alopurinol, para os casos de intolerância ou ineficácia, como os uricosúricos e a uricase. A profilaxia das crises agudas está recomendada desde que se inicia o tratamento hipouricemiante até alguns meses após estabilização da uricemia. Apesar de a hiperuricemia ser um factor de risco cardiovascular independente, ainda não há estudos suficientes para recomendar a terapêutica nos indivíduos assintomáticos. No futuro, outras opções terapêuticas como o febuxostat, ou terapêuticas biotecnológicas dirigidas poderão ser armas eficazes ao dispor dos clínicos, sobretudo em indivíduos com intolerância ou resistência às terapêuticas clássicas.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. WORTMANN RL: Recent advances in the management of gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 May;17(3):319-24.
2. BAKER JF, KRISHNAN E, CHEN L, SCHUMACHER HR: Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med* 2005;118(8):816-26
3. TERKELTAUB R, BUSHINSKY DA, BECKER MA: Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther* 2006;(8 Suppl 1):S4.
4. COHEN MG, EMMERSON BT. Ch 14: Gout. Emmerson BT. Ch 15: Management of gout. In Klippel JH, Dieppe PA, Eds. *Rheumatology* 2nd edition. Mosby 1998;4(Section 8), 14.1-14.14; 15.1-15.7
5. SCHLESINGER N, BAKER DG, BEUTLER AM et al: Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:331-4
6. MORRIS I, VARUGHESE G, MATTINGLY P: Colchicine in acute gout. *BMJ* 2003;327:1275-6

7. AHERN MJ, REID C, GORDON TP: Does colchicines work? Results of the first controlled study in gout. *Aust N Z J Med* 1987;17:301-04
8. SCHUMACHER HR, BOICE J, DAHIKH DI et al: Randomized double blind trial of etoricoxibe and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002;324:1488-492.
9. ALLOWAY JÁ, MORIARTY MJ, HOOGLAND YT, NASHEL DJ: Comparison of triamcinolone acetone with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:111-3
10. RITTER J, KERR LD, VALERIANO-MARCET J, SPIERA H: ACTH revisited: effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems. *J Rheumatol* 1994;21:696-9
11. FAM AG, DUNNE SM, IAZZITTA J, PATON TW: Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum* 2001;44:231-8
12. MARANGELLA M: Uric acid elimination in the urine. *Pathophysiological implications. Contrib Nephrol* 2005;147:132-148
13. ALTMAN A: Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001; 28(2 Suppl 5):623-6
14. BOMALASKI JS, CLARK MA: Serum uric acid-lowering therapies: where are we heading in the management of hyperuricemia and the potential role of uricase. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:240-7
15. BARDIN T: Current management of gout in patients unresponsive or allergic to allopurinol. *Joint Bone Spine* 2004;71:481-85
16. SCHUMACHER HR: Febuxostat: a non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase for the management of hyperuricemia in patients with gout. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14(7):893-903
17. BRUCE SP: Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. *Ann Pharmacother* 2006;40(12):2187-94
18. BECKER M, SCHUMACHER H, WORTMANN R et al: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353(23):2450-61
19. SCHUMACHER HR JR, BECKER MA, LLOYD E, MACDONALD PA, LADEMACHER C: Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(2):188-94
20. FUKUNARI A, OKAMOTO K, NISHINO T et al: Y-700 [1-[3-Cyano-4-(2,2-dimethylpropoxy)phenyl]-1H-pyrazole-4-carboxylic acid]: a potent xanthine oxidoreductase inhibitor with hepatic excretion. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311(2):519-28
21. HUANG HY, APPEL LJ, CHOI MJ et al: The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1843-7
22. TAKAHASHI S, MORIWAKI Y, YAMAMOTO, T TSUTSUMI Z, KA T, FUKUCHI M: Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis* 2003;62:572-5
23. CHANARD J, TOUPANCE O, LAVAUD S, HURAUULT DE LIGNY B, BERNAUD C, MOULIN B: Amlodipine reduces cyclosporine-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2147-53
24. FEHER MD, HEPBURN AL, HOGARTH MD BALL SG, KAYE SA: Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:321-5
25. MILIONIS HJ, KAKAFIKA AI; TSOULI SG et al: Effects of Statin Treatment on Uric Acid Homeostasis in Patients With Primary Hyperlipidemia. *Am Heart J* 2004;148(4):635-40
26. GARG JP, CHASAN-TABER S, BLAIR A et al: Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:290-5
27. FIEHN C, ZEIER M: Successful treatment of chronic tophaceous gout with infliximab (Remicade). *Rheumatol Int* 2006; 26(3):274-6
28. TAUSCHE AK, RICHTER K, GRÄSSLER A HÄNSEL S, ROCH B, SCHRÖDER HE: Severe gouty arthritis refractory to anti-inflammatory drugs: treatment with anti-tumour necrosis factor alpha as a new therapeutic option. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1351-2
29. SO A, DE SMEDT T, REVAZ S, TSCHOPP J: A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(2):R28
30. CHEN LX, SCHUMACHER HR: Gout: can we create an evidence-based systematic approach to diagnosis and management? *Best Pract Res Clin Rheum* 2006;20(4):673-84
31. EMMERSON BT: The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334:445-51
32. WARING WS, WEBB DJ, MAXWELL SR: Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJM* 2000;93:707-13
33. GAVIN AR, STRUTHERS AD: Hyperuricemia and adverse outcomes in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3(5):309-14
34. ZHANG W, DOHERTY M, BARDIN T et al: EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006;65:1312-24

