

Gota

Gout

Boris Afonso Cruz⁽¹⁾

A Gota é uma doença reconhecida há séculos e hoje é entendida como a forma de artrite mais frequente em homens, acometendo 1 a 2% deles em países ocidentais. Classicamente, se apresenta em crises de mono ou oligoartrite, mas em alguns casos pode progredir para uma forma crônica de poliartrite com deformidade óssea. Além do envolvimento articular, podem existir nefrolitíase e disfunção renal. Dados epidemiológicos também sugerem sua associação com outros distúrbios metabólicos, como dislipidemia, alterações do metabolismo glicêmico, síndrome metabólica propriamente dita e, em última análise, com hipertensão arterial (HA) e doença cardiovascular, o que caracteriza a gravidade potencial dessa doença. Inquéritos populacionais recentes sugerem o aumento da prevalência de gota nas últimas décadas e, ainda que seja grande o nosso entendimento dos mecanismos patogênicos desta doença e nossa capacidade de tratá-la, os pacientes continuam sofrendo de suas conseqüências. Nesse contexto, a seção "Atualização em Reumatologia" faz a opção de discutir a gota nessa edição, trazendo informações da literatura recente sobre o tema, incluindo novas perspectivas para abordagem desses pacientes (para revisão, consulte Terkeltaub R - N Eng J Med 349: 1647-55, 2003).

Choi HK, Mount DB, Reginato AM: *Pathogenesis of gout* (Patogênese da gota). *Ann Intern Med* 143: 499-516, 2005. Centro de Pesquisa em Artrite do Canadá, Universidade British Columbia, Vancouver/Canada e *Massachusetts General Hospital*, Universidade de Harvard, Boston/EUA.

Nesse abrangente artigo de revisão, os autores descrevem os achados mais recentes sobre mecanismos associados à hiperuricemia e inflamação na artrite gotosa. Dentre os pontos discutidos, destaca-se o mecanismo molecular recentemente elucidado do transporte renal de urato, particularmente a descrição do transportador de ânions URAT1, expresso na borda em escova apical das células do néfron proximal. A reabsorção sódio-dependente de ânions aumenta sua concentração nas células do túbulo proximal, resultando em troca de urato via URAT1, aumento da reabsorção de urato pelo rim e hiperuricemia. O polimorfismo gênico das proteínas

transportadoras de urato ou alteração de fatores reguladores (ex: cetoacidose) podem explicar a maior suscetibilidade em condições associadas aos níveis mais elevados de urato sérico e a resposta variável dos pacientes às medicações. No que diz respeito à inflamação articular, os cristais de urato são capazes de iniciar, amplificar e manter uma resposta inflamatória intensa, por seu efeito direto na síntese e liberação de mediadores celulares e humorais. Citocinas, proteases e agentes oxidantes envolvidos na inflamação aguda da gota também contribuem para a artrite crônica, levando à sinovite gotosa, com dano da cartilagem e erosões ósseas.

Kishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR: *Gout and the risk of acute myocardial infarction* (Gota e o risco de infarto agudo do miocárdio). *Arthritis Rheum* 54: 2688-96, 2006. Divisão de Reumatologia das Universidades de *Pittsburgh*, Universidade da *Pennsylvania/Philadelphia* e Universidade da Califórnia/*Los Angeles*/EUA.

O típico paciente com gota é um homem de meia idade, obeso, hipertenso e por vezes diabético, que usualmente apresenta consumo aumentado de bebidas alcoólicas. Em indivíduos como esse, também se espera maior prevalência de insuficiência coronariana. Historicamente, entende-se que pacientes com gota têm risco aumentado

de aterosclerose, mas até então nenhum estudo pôde avaliar com objetividade qual a magnitude dessa associação. Nesse trabalho, os autores se valeram de indivíduos que participaram do *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) com o objetivo de avaliar a associação independente de hiperuricemia, gota e infarto agudo do miocárdio

1. Serviço de Reumatologia do BIOCOR Instituto, Nova Lima, MG, Brasil.

(IAM). O estudo MRFIT, originalmente, incluiu homens com três ou mais fatores de risco para doença coronariana para avaliar prospectivamente o efeito de um programa específico de medidas para cessação de tabagismo, controle pressórico e melhora da dislipidemia na incidência de doença cardiovascular. Nessa análise, foram estudados 12.866 homens por um período médio de 6,5 anos. Desses, 5.337 apresentaram hiperuricemia e 1.123 desenvolveram gota. A incidência de IAM foi maior no grupo com gota (10,5% vs. 8,4%; $p = 0,018$). Em análises multivariadas de regressão logística, a hiperuricemia foi um fator de risco independente para a ocorrência de IAM [Odds ratio (OR) = 1,11, Intervalo de Confiança 95% (IC95%) 1,08-1,15; $p < 0,001$]. Em análise incluindo os fatores de risco usuais como co-variáveis, a gota também se associou à maior incidência de IAM [OR 1,26 (IC95% 1,14-1,40)]. Em análise dos subgrupos, tal associação se manteve mesmo

em não usuários de álcool, diuréticos, aspirina e naqueles sem síndrome metabólica. Os autores concluem que existe uma associação entre hiperuricemia, gota e IAM. Esse estudo aponta que o aumento do risco não pode ser explicado pela associação entre hiperuricemia e disfunção renal, síndrome metabólica, uso de diurético ou fatores de risco cardiovasculares tradicionais, que são fatores de confusão em outros estudos que avaliaram a associação entre gota e doença coronariana. São outros aspectos positivos desse estudo a inclusão de uma amostra expressiva, com seguimento prospectivo e rigorosa definição tanto dos critérios como da análise estatística utilizados. Ainda que a associação não seja de grande magnitude, pode representar um número absoluto substancialmente elevado, pela alta prevalência de artrite gotosa em homens. A expectativa é que novas pesquisas nessa área possam apontar estratégias adequadas de monitoração e prevenção para esses pacientes.

Janssens HJEM, van den Lisdonk EH, Jansen M, van den Hoogen HJM, Verbeek ALM: *Gout, not induced by diuretics? A case control study for primary care* (Gota, não induzida por diuréticos? Um estudo caso-controle de atenção primária). *Ann Rheum Dis* 65: 1080-83, 2006. Departamentos de Saúde da Família e Epidemiologia, Centro Médico Universitário, Nijmegen e Departamento de Reumatologia, Hospital Rijnstate, Arnhem, Holanda.

Diuréticos são medicamentos de uso difundido com um largo espectro de indicações, como hipertensão arterial (HA) e outras doenças cardíacas. De uma maneira geral, são acessíveis e apresentam baixa incidência de efeitos adversos, mas a hiperuricemia é descrita como uma consequência, e a gota é entendida como uma contra-indicação relativa ao uso dessa classe de medicamentos. No entanto, sabe-se que doenças cardíacas para as quais os diuréticos são prescritos podem, por si só, levar à hiperuricemia e à gota. Para melhor avaliar as associações entre gota, morbidade cardiovascular e uso de diuréticos, esses autores conduziram um estudo caso-controle em um centro médico do interior da Holanda. Pacientes com idade ≥ 35 anos, com diagnóstico de gota em uma primeira crise no período definido entre outubro de 2002 e outubro de 2004 (casos incidentes) e controles ajustados por idade e sexo procedentes do mesmo centro médico foram selecionados. Os indivíduos de pesquisa foram avaliados quanto ao uso prévio de diurético (ao menos por três meses) e à presença de morbidade cardiovascular, como: insuficiência cardíaca, IAM, angina *pectoris*, acidente vascular cerebral (AVC), ataque isquêmico transitório e doença vascular periférica. A população estudada incluiu 3.764 pacientes (1.913 homens). Na análise univariada, existiu associação entre gota e o uso de diurético, HA, insuficiência cardíaca e IAM. No entanto, na análise multivariada a associação entre uso de diurético e risco de gota não se manteve (Tabela 1).

TABELA 1
RAZÃO DAS TAXAS DE INCIDÊNCIA (IRRs) DE GOTA DURANTE USO DE DIURÉTICO E DOENÇAS COM INDICAÇÃO DE USO DE DIURÉTICO

	IRR de gota (IC 95%)	
	Univariada	Multivariada
Uso de diurético	2,8 (1,2 – 6,6)	0,6 (0,2 – 2,0)
Hipertensão arterial	2,6 (1,2 – 5,6)	3,9 (1,6 – 10,0)
Insuficiência cardíaca	20,9 (2,5 – 173,8)	40,1 (3,8 – 437,2)
Infarto agudo do miocárdio	1,9 (0,7 – 4,7)	1,5 (0,5-4,1)

Os autores entendem que o determinante do desenvolvimento da gota em pacientes que usam diuréticos seriam as condições clínicas para as quais os diuréticos foram prescritos e não os efeitos da medicação propriamente dita. Nesse raciocínio, a presença de hiperuricemia e/ou gota não deveria ser uma contra-indicação para o uso de diuréticos em pacientes com doenças cardiovasculares. A metodologia utilizada nesse estudo é validada para esse tipo de assertiva, mas as conclusões devem ser vistas com cuidado, considerando algumas limitações do estudo, como metodologia retrospectiva e falta de ajuste para outros fatores de confusão (exemplo: massa corporal, hábitos dietéticos, tipo e dose do diurético utilizado, gravidade/tempo de evolução da doença cardiovascular).

Lee SJ, Terkeltaub RA, Kavanaugh A: *Recent developments in diet and gout* (Progressos recentes em dieta e gota). *Curr Opin Rheumatol* 18: 193-8, 2006. Divisão de Reumatologia, Alergia e Imunologia, Centro de Terapias Inovadoras, Universidade da Califórnia, San Diego/EUA.

Nesse artigo de revisão, os autores discutem achados recentes sobre hábitos alimentares, intervenções dietéticas e seu impacto na uricemia e desenvolvimento da gota. Os autores comentam que os principais fatores entendidos como responsáveis pelo aumento da incidência de gota nos últimos anos são maior longevidade, uso de diuréticos e aspirina em doses baixas, doença renal terminal, HA, obesidade e síndrome metabólica. Uma série de estudos epidemiológicos aponta um aumento do risco de gota em pacientes obesos. A obesidade está ligada ao desenvolvimento de resistência aumentada à insulina, que é complicada por HA, dislipidemia e hiperuricemia. Em um estudo específico comentado pelos autores, em um período de observação de 12 anos, homens que ganharam peso tiveram risco aumentado de desenvolver gota, enquanto homens que perderam peso durante o estudo apresentaram redução de até 30% na incidência da doença.

O nível sérico de urato depende do balanço entre ingestão dietética, síntese endógena e excreção de ácido úrico. Por isso, pacientes com gota tradicionalmente são orientados a evitar alimentos ricos em purinas como carne e frutos do mar. No entanto, apenas recentemente estudos prospectivos avaliam com mais critério a relação entre variações dietéticas, uricemia e incidência de gota. Em uma série de estudos em bancos de dados prospectivos, os pesquisadores puderam confirmar uma associação entre elevação de urato sérico e consumo aumentado de carne e frutos do mar. No entanto,

proteínas de origem vegetal e laticínios com menor teor de gordura parecem exercer efeito protetor nesses indivíduos. No que diz respeito à ingestão de bebida alcoólica, inquéritos prospectivos demonstram associação entre elevação dos níveis séricos de ácido úrico, incidência de gota e maior ingestão de álcool. No entanto, a força desse efeito difere entre os vários tipos de bebida alcoólica, sendo a maior associação encontrada com cerveja. Ao contrário de outras bebidas, a cerveja apresenta uma alta concentração no malte da purina guanosina, que pode aumentar a produção de ácido úrico. Por outro lado, ao menos dois estudos prospectivos grandes demonstraram redução nos níveis séricos de ácido úrico e na incidência de gota em indivíduos com consumo regular de vinho. Os mecanismos desse efeito protetor são indefinidos, mas postula-se que o efeito antioxidante do vinho e a maior atenção na dieta e outros aspectos relacionados à saúde das pessoas que preferem o vinho podem reduzir os efeitos deletérios do álcool. Em um ensaio clínico randomizado, a suplementação de vitamina C associou-se à melhora de hiperuricemia. A dieta ideal para os pacientes com hiperuricemia e gota ainda não está definida. Até que ensaios clínicos confirmem os efeitos de intervenções dietéticas, os pacientes com hiperuricemia e gota devem ser aconselhados a consumir carne, frutos do mar e bebidas alcoólicas com moderação, com especial atenção ao tamanho das porções e seu conteúdo de carboidratos, que são essenciais para perda de peso e melhora da sensibilidade à insulina.

Gutiérrez-Macías A, Lizarralde-Palacios E, Martínez-Odrizola P, De la Villa FM: *Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricemia* (Síndrome fatal de hipersensibilidade ao alopurinol, após tratamento de hiperuricemia assintomática). *BMJ* 331: 623-4, 2005. Departamento de Medicina Interna, Hospital de Basurto, Bilbao/Espanha.

O alopurinol, um análogo de hipoxantina que inibe a enzima xantina-oxidase, é eficaz em reduzir os níveis séricos de ácido úrico, o que o coloca como a base do tratamento de hiperuricemia e gota. Cerca de 2% dos pacientes em uso de alopurinol desenvolvem erupção cutânea como farmacodermia. Uma outra forma de hipersensibilidade mais grave, e felizmente mais rara, descrita como síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol combina erupção cutânea, febre, eosinofilia e disfunção orgânica múltipla com mortalidade de até 25%. Nesse trabalho, os autores descrevem o caso de um paciente de 80 anos de idade, para o qual fora prescrito alopurinol como tratamento de

hiperuricemia assintomática. Após seis semanas do uso de alopurinol na dose de 300 mg/dia, o paciente desenvolveu comprometimento do estado geral, febre, erupção cutânea esfoliativa e, a despeito da retirada da droga e medidas de suporte, evoluiu com insuficiência renal e hepática progressivas até o óbito. Os mecanismos envolvidos nessa grave reação não estão definidos. Os dados existentes sugerem que a combinação de fatores imunológicos e acúmulo de metabólitos levam a uma reação de hipersensibilidade do tipo III com deposição de imunocomplexos no endotélio e desenvolvimento de uma vasculite difusa. O acúmulo de oxipurinol, o principal metabólito do alopurinol, é

considerado crucial para o desenvolvimento dessa forma de hipersensibilidade, pelo que se recomenda o ajuste da dose de alopurinol em pacientes com disfunção renal. Outro aspecto importante a se discutir é a indicação do tratamento de hiperuricemia assintomática. Ainda que inquéritos epidemiológicos apontem a hiperuricemia como

fator de risco associado à morbidade cardiovascular, não existem dados que justifiquem o uso de hipo-uricemiantes em pacientes com hiperuricemia assintomática, pelo que a indicação do uso contínuo de alopurinol deve ser restringida a pacientes com tofos, ataques recorrentes de artrite gotosa e/ou urolitíase.

Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N: *Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout* (Febuxostato comparado ao alopurinol em pacientes com hiperuricemia e gota). *N Eng J Med* 353: 2450-61, 2005. Da Universidade de Chicago, Chicago; Universidade da *Pennsylvania*, *Veterans Affairs Medical Center*, *Philadelphia*; Universidade de Oklahoma, Tulsa e TAP Produtos Farmacêuticos, *Lake Forest/EUA*.

O febuxostato é um inibidor oral de xantina-oxidase. Estudos *in vitro* mostraram que o febuxostato inibe tanto a forma oxidada quanto a reduzida dessa enzima, em contraste ao alopurinol, que inibe apenas sua forma oxidada, fracamente. O febuxostato é metabolizado primariamente no fígado, sendo excretado na urina, enquanto o alopurinol é rapidamente convertido à aloxantina, sendo excretado por via renal. Nesse estudo, os autores distribuíram aleatoriamente 762 pacientes com gota e ácido úrico sérico $\geq 8,0$ mg/dL para receber febuxostato (80 mg e 120 mg/dia) ou alopurinol (300 mg/dia) por 52 semanas. O desfecho primário foi a redução sustentada do nível sérico de ácido úrico para abaixo de 6,0 mg/dL. A redução dos ataques de gota e da área dos tofos foram analisadas como desfechos secundários. O desfecho primário foi atingido em 53% dos pacientes recebendo 80 mg/dia de febuxostato, em 62% dos pacientes recebendo 120 mg e em apenas 21% dos pacientes recebendo alopurinol ($p < 0.001$ para a comparação de cada grupo de febuxostato e o grupo de alopurinol). Ainda que a incidência de ataques de gota tenha sido reduzida com o tratamento contínuo, a incidência geral entre

as semanas 9 e 52 foi similar nos três grupos. A redução média da área dos tofos foi de 83% nos pacientes recebendo 80 mg de febuxostato e de 66% nos pacientes recebendo 120 mg de febuxostato, comparadas a de 50% naqueles recebendo alopurinol ($p = 0.08$ para 80 mg de febuxostato *vs.* alopurinol; $p = 0.16$ para 120 mg de febuxostato *vs.* alopurinol). As taxas de descontinuação foram similares nos grupos de 80 mg/dia de febuxostato e alopurinol, mas foram maiores no grupo de febuxostato 120 mg/dia ($p = 0.003$), devido primariamente à maior incidência de ataques de gota no início do seguimento e eventos adversos como elevação de enzimas hepáticas. Existiram quatro mortes nos dois grupos que receberam febuxostato e nenhuma no grupo que recebeu alopurinol. Tal resultado não alcançou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,31$) e os autores entendem que as mortes não puderam ser atribuídas à droga. No entanto, estudos com maior seguimento estão em andamento para melhor avaliar a segurança em curto e longo prazo desse novo medicamento, especialmente em pacientes com co-morbidades e em uso concomitante de drogas com potencial hepatotóxico.