



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de Revisão

Revisão crítica do tratamento medicamentoso da gota no Brasil



Valderilio Feijó Azevedo^{a,*}, Maicon Piana Lopes^a, Nathan Marostica Catholino^a, Eduardo dos Santos Paiva^a, Vitor Andrei Araújo^a e Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro^b

^a Universidade Federal do Paraná, Hospital de Clínicas, Departamento de Clínica Médica, Curitiba, PR, Brasil

^b Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Serviço de Reumatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 20 de outubro de 2015

Aceito em 20 de junho de 2016

On-line em 15 de março de 2017

Palavras-chave:

Gota

Hiperuricemia

Tratamento

Artrite gotosa

Medicamentos

R E S U M O

A gota é considerada a forma mais comum de artrite inflamatória em homens acima de 40 anos. Os autores apresentam uma breve revisão sobre o tratamento atual da gota e discutem as limitações farmacológicas existentes no Brasil para o tratamento dessa enfermidade. Apesar de o alopurinol ainda ser a principal medicação para a redução dos níveis de uricemia de pacientes com gota no país, os autores também apresentam dados que apontam para uma grande oportunidade para o mercado farmacológico brasileiro em relação ao tratamento da hiperuricemia e da artrite gotosa e especialmente para pacientes usuários de sistemas privados de saúde e do SUS (Sistema Único de Saúde).

© 2017 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Critical revision of the medical treatment of gout in Brazil

A B S T R A C T

Gout is considered the most common form of inflammatory arthritis in men over 40 years. The authors present a brief review of the current treatment of gout and discuss the existing pharmacological limitations in Brazil for the treatment of this disease. Although allopurinol is still the main drug administered for decreasing serum levels of uric acid in gout patients in this country, the authors also present data that show a great opportunity for the Brazilian drug market for the treatment of hyperuricemia and gout and especially for patients using private and public (SUS) health care systems.

© 2017 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Keywords:

Gout

Hyperuricaemia

Treatment

Gouty arthritis

Medicines

* Autor para correspondência.

E-mail: valderilio@hotmail.com (V.F. Azevedo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.06.009>

0482-5004/© 2017 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A gota é uma doença caracterizada pelo acúmulo de cristais de urato monossódico (UM) em articulações, tecido sinovial, ossos e pele, independentemente da presença ou ausência de manifestações clínicas.^{1,2} Esse acúmulo é decorrente da hiperuricemia persistente.¹ Os cristais de UM são a forma sólida do ácido úrico, produto final do metabolismo das purinas, que podem se acumular em tecidos orgânicos.³ As purinas são resultado da repartição de mononucleotídeos, derivados das bases nitrogenadas que compõem o ADN e o ARN. No processo biológico de produção de urato, os compostos são, nos últimos estágios, metabolizados em xantina e essa, por sua vez, é oxidada de forma irreversível para produzir ácido úrico pela enzima xantina oxidase,^{4,5} que compõe o arsenal dos peroxissomos da maioria das células.³ O ácido úrico circulante (AUC) na corrente sanguínea mantém seus níveis fisiológicos em concentrações próximas de 6,0 mg/dL,⁶ o excedente é eliminado pelos rins.⁷ Em condições fisiológicas, o AUC pode participar tanto de reações antioxidantes quanto de reações oxidantes e pró-inflamatórias, mais evidentes quando está em altas concentrações séricas.⁵

A hiperuricemia é considerada a alta concentração sérica de urato e se dá próxima dos 6,8 mg/dL, limite de solubilidade do urato.¹ A partir do nível de solubilidade os cristais de UM podem se acumular nos tecidos, especialmente se a hiperuricemia for crônica e não tratada. Além de distúrbios na geração ou depuração do ácido úrico, a hiperuricemia pode ser gerada ou acelerada em casos de transplante renal ou cardíaco, pois geralmente estão associados a doença renal crônica e uso de diuréticos de alça.⁸ Sabe-se que o AUC pode estar relacionado de forma dependente ou independente a diferentes desordens multifatoriais. Há uma relação direta entre os níveis de AUC e o desenvolvimento e a progressão de doenças cardiovasculares.⁹⁻¹⁵ Há, também, evidência de associação positiva entre AUC e hipertensão,^{12,16} doenças renais¹⁶ e o risco de eventos coronarianos.¹⁷ Disfunções no metabolismo das purinas, no processo de eliminação do ácido úrico ou aumento na ingestão proteica¹⁸ podem contribuir para a elevação do AUC.

As manifestações de gota podem ocorrer em três fases: 1) crises agudas; (2) período intercrítico, entre as crises, totalmente assintomático e de duração variada. No início da enfermidade esse período pode durar anos, mas tende a tornar-se, progressivamente menor com o desenrolar da doença; 3) artropatia crônica, estágio mais avançado, caracteriza-se por crises múltiplas e/ou persistentes.⁸

Muitos eventos podem desencadear crises agudas de gota, inclusive ingestão excessiva de álcool, estresse metabólico, como aqueles que acompanham infarto agudo do miocárdio ou cirurgia, ou, mais comuns, grandes mudanças nos níveis de AUC, como ocorre depois iniciar terapia de redução de urato, que levam à reabsorção dos cristais de UM.⁸ A gota aguda é reconhecida como uma das experiências mais dolorosas conhecidas, no mesmo nível das dores do parto e de cólicas viscerais, como a nefrética.¹⁹ Uma crise é iniciada quando os macrófagos, presentes no líquido sinovial, fagocitam cristais, iniciam a cascata inflamatória, liberam mediadores e fazem quimiotaxia de neutrófilos.²⁰

A apresentação clínica clássica da gota é uma artrite inflamatória aguda, geralmente monoarticular, recorrente, intensa e autolimitada.^{8,19,21} Em cerca de 50% dos casos a artrite ocorre na primeira articulação metatarsal-falangeana e é conhecida como podagra.^{12,22,23} As articulações do tornozelo e joelho também são locais comuns de artrite.⁸ O acometimento oligoarticular e poliarticular é menos comum,²⁴ mas pode ocorrer em pacientes com gota de longa data e sem tratamento, bem como em pacientes com redução acentuada e significativa dos níveis de ácido úrico devido à terapia de redução de uratos. Alguns pródromos, como dor, desconforto e limitação de movimento, podem indicar a chegada de um episódio agudo de gota.⁸

Os tofos são coleções macroscópicas de cristais de UM visíveis ao exame clínico, geralmente um sinal de que a doença é de longo curso e que não foi tratada.^{25,26} A presença de tofos está relacionada ao aumento do dano estrutural²⁷ e à perda de função articular,²⁶ sua ocorrência é diretamente ligada ao aumento dos níveis séricos de urato.²⁵ A terapia de redução de urato está associada à diminuição da formação de tofos, bem como regressão daqueles já existentes.²⁸ A gota crônica também traz consigo limitação do movimento articular, edema das articulações e deformidade radiologicamente aparente.⁸ Lesões em saca-bocado, especialmente quando apresentam borda em «casca de ovo» (*overhanging edges* – sinal de Martel), são achados radiológicos característicos que indicam gota crônica grave e de longo curso sem tratamento.²⁹

Epidemiologia

Apesar da grande variação de dados entre diferentes países, acredita-se que a prevalência da gota aumentou nos últimos seis anos.¹⁶ No estudo americano *National Health Interview* foi encontrado um aumento na prevalência de gota autorrelatada de 4,8/1.000 em 1967³⁰ para 9,4/1.000 em 1996.³¹ De acordo com o *Johns Hopkins Precursors Study*, em 1991 a incidência de gota nos EUA foi estimada em 1,73/1.000.³² No Brasil ainda existe uma carência de estudos epidemiológicos nessa área.

As razões para o aparente aumento na incidência de gota ao longo dos últimos anos ainda não foram esclarecidas, apesar de vários fatores de risco já terem sido descritos. A hiperuricemia está diretamente ligada à gota, visto que 10% dos pacientes com hiperuricemia desenvolvem gota e 90% dos pacientes com gota têm altas concentrações de AUC.³³ O estudo Framingham indicou um aumento dose-dependente do risco relativo para gota com o aumento dos níveis de AUC. Outros fatores de risco relacionados com a gota indicados por esse estudo foram a ingestão de álcool, o índice de massa corporal e a pressão arterial.^{16,24,32,34-39} Sabe-se que tanto o sobrepeso quanto a obesidade podem aumentar a produção endógena de ácido úrico.⁴⁰ O risco relativo da incidência de gota é de 1,95 em homens com índice de massa corporal (IMC) entre 25 e 29,9 kg/m², comparado com o risco relativo de 1,00 quando o IMC é entre 21 e 22,9 kg/m². O mesmo estudo observou um aumento para 2,97 no risco relativo quando o IMC é maior do que 35 kg/m².⁴¹ Outros estudos acrescentaram o consumo de alimentos ricos em purinas e de refrigerantes adoçados com frutose como fatores de risco para a hiperuricemia e gota. Por outro lado, os produtos lácteos, café e vitamina

C foram relacionados a um efeito protetor para o desenvolvimento de gota.^{36,42-45}

Diagnóstico

O padrão-ouro no diagnóstico de gota é a observação de cristais de urato monossódico na microscopia ótica de luz polarizada compensada, em que esses cristais apresentam birrefringência negativa. A amostra deve ser, de preferência, coletada de articulações afetadas recentemente, bem como de articulações anteriormente afetadas.¹² Entretanto, frente a uma apresentação clínica típica, o diagnóstico clínico é razoavelmente preciso, é aceitável na ausência de microscopia disponível ou de reumatologistas. Esse diagnóstico, porém, não é definitivo.¹²

Apesar de ser uma prática clínica comum, o uso de critérios de classificação com fins de diagnóstico tem evoluído ao longo da última década.⁴⁶ Apesar disso, recentemente um critério de diagnóstico de fácil uso desenvolvido para atenção primária mostrou bom desempenho na atenção secundária, com bom valor preditivo positivo no diagnóstico de gota quando a análise do líquido sinovial não está disponível.⁴⁷

Após a comprovação da presença de cristais de UM no ambiente articular, é preciso quantificar essa deposição, bem como sua extensão e o dano estrutural induzido. Além da anamnese e do exame físico, recursos de imagem, como radiografias, ultrassonografia e tomografia computadorizada de dupla emissão, podem ser úteis para avaliar a fase crônica da doença e os danos acarretados.⁴⁸ Diagnósticos diferenciais devem ser considerados, em especial na gota de apresentação oligoarticular e poliarticular, que podem mimetizar diversas doenças, tais como artrite reumatoide e espondiloartropatias. Na forma monoarticular, a artrite séptica sempre deve ser descartada.⁸

Tratamento

O tratamento da gota basicamente divide-se em duas etapas: manejo da crise aguda e terapia de longo prazo (tabela 1). Na primeira é preponderante aliviar a dor, diminuir a inflamação

e a incapacitação articular e para isso são usados agentes anti-inflamatórios; na segunda etapa o objetivo é diminuir as concentrações de AUC, bem como prevenir novas crises. Os anti-inflamatórios não são mais apropriados aqui, quando se deve se valer tanto de medidas farmacológicas quanto não farmacológicas.^{28,49-53}

Quanto à prescrição medicamentosa, tanto para a fase aguda quanto para a terapia de longo prazo, algumas variáveis podem influenciar a escolha do medicamento, tais como disponibilidade, custo, eficácia e indicações clínicas, devido a possíveis comorbidades do paciente. Hipertensão, doenças cardiovasculares, doença renal crônica e diabetes são exemplos de condições comuns associadas com a gota e que devem ser levadas em conta antes de o tratamento adequado ser estabelecido.⁵⁴

Manejo das crises agudas

Para crises de baixa ou moderada intensidade (índice de dor menor ou igual a 6 em uma escala de 0 a 10) que envolvem entre uma e três articulações pequenas ou entre uma e duas grandes articulações, a monoterapia é recomendada. Essa pode ser iniciada tanto com anti-inflamatórios não esteroides quanto com colchicina ou corticosteroides.⁵⁵

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) constituem a terapia mais usada no tratamento precoce da artrite gotosa aguda⁵⁶ e, devido à intensidade das crises, podem ser administrados em suas dosagens máximas.⁶ Essa classe conta com drogas de diferentes propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, mas que agem de forma semelhante: elas têm sua função anti-inflamatória por meio da inibição das enzimas cicloxigenases (COX), que catalisam a transformação de ácido aracônico derivado de fosfolipídios de membrana em prostaglandinas.^{54,57} Os AINEs podem ser não seletivos (como ibuprofeno, indometacina e naproxeno), que inibe as COX do tipo 1 e 2, ou seletivo, para COX-1 (como a aspirina) ou para a COX-2 (como celecoxib e outros «coxibs»).^{54,58} Entre os AINEs comumente prescritos na gota, é tradicional o emprego de indometacina.⁵⁹ Entretanto, há evidências de que qualquer AINE tem efeito semelhante na redução da atividade inflamatória aguda na gota.¹⁹ Como os pacientes com gota geralmente têm comorbidades e as doses de anti-inflamatórios prescritas são altas, inibidores de bomba de prótons podem ser usados a fim de prevenir danos gastrointestinais, como ulceração, sangramentos e perfuração. Nesse contexto, os inibidores de COX-2 têm tanto efeito quanto os inibidores da COX-1, podem ser uma boa opção para os pacientes com afecções gastrointestinais, como doença do refluxo gastroesofágico e úlcera péptica.⁶⁰ No entanto, devido à toxicidade renal e cardiovascular desses medicamentos, seu uso deve ser cuidadosamente analisado e individualizado.

A colchicina, um alcaloide derivado de extratos do açafrão-do-prado,⁵⁴ também é recomendada no tratamento de primeira linha.^{6,54,55} Essa substância tem diversos efeitos já relatados, a inibição da divisão celular (ao ligar-se às tubulinas dos microtúbulos e impedir que formem o fuso) é o mais conhecido.⁵⁴ No contexto da gota, essa função interfere diretamente na atividade dos neutrófilos, pois impede a diapedese, a mobilização e a degranulação lisossomal, que

Tabela 1 – Manejo da gota aguda e crônica

| Manejo da gota | |
|---|--|
| Crise (aguda) | Longo prazo (crônica) |
| Objetivo <ul style="list-style-type: none"> Alívio da dor Redução da inflamação Restauração da capacidade articular | <ul style="list-style-type: none"> Prevenção de novas crises Redução da concentração de cristais de ácido úrico |
| Conduta <ul style="list-style-type: none"> Anti-inflamatórios não hormonais Corticosteroides Colchicina Considerar associação se dor persistente ou acometimento poliarticular. | <ul style="list-style-type: none"> Alopurinol Febuxostat Agentes uricosúricos Uricases recombinantes Orientar sobre fatores de risco modificáveis. |

libera, além de substâncias pró-inflamatórias, agentes quimiotáticos de leucócitos.⁶¹ Além disso, a colchicina inibe a formação do inflamassomo NLRP3 (estrutura multiproteica intracelular, importante para o processamento e a liberação das citocinas inflamatórias IL-1 e IL-18) induzida por cristais de ácido úrico.^{57,61} O metabolismo da colchicina é feito pela família do citocromo P450 e, portanto, essa droga pode interagir com outros medicamentos metabolizados por essa via.⁵⁴ Além disso, antes do seu emprego, as funções renal e hepática devem ser avaliadas.¹⁹ Quanto à dosagem, há diferenças entre as recomendações da Liga Europeia Contra o Reumatismo (*European League Against Rheumatism – Eular*)⁶ e o Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology – ACR*).⁶² A primeira recomenda uma dose máxima de 0,5 mg três vezes ao dia e a segunda propõe administrar uma dose de 1,2 g, seguida de outra administração de 0,6 mg uma hora depois, repetida em 12 horas. As diretrizes da ACR complementam que o tratamento com colchicina obtém melhores resultados se iniciado em até 24 horas do início dos sintomas, não deve exceder 36 horas e permanece até que a crise seja suprimida. A administração endovenosa de colchicina é extremamente tóxica e não recomendada.⁶

Os anti-inflamatórios esteroides, ou corticosteroides sistêmicos (CS), têm diversos efeitos conhecidos na supressão da resposta inflamatória, como supressão da resposta imune, inibição de prostaglandinas e leucotrienos, inibição direta de fatores de transcrição pró-inflamatórios e inibição de citocinas como IL-1, IL-6, IL-8 e de TNF- α .^{54,63} Além disso, os CS regulam positivamente genes para fatores anti-inflamatórios, envolvem bloqueadores da fosfolipase A2.⁵⁸ Quanto à via de administração, essa apresenta-se bastante ampla para os corticosteroides, pode ser oral, endovenosa, intramuscular ou intra-articular.¹⁹ O uso oral é indicado quando há falha no tratamento com colchicina e/ou AINEs ou quando esses não são indicados.⁵⁴ Não há evidência de uma dose considerada ideal para esse tratamento. Janssens *et al.* demonstraram que prednisolona na dose diária de 35 mg é equivalente ao uso de 500 mg de naproxeno duas vezes ao dia.⁶⁴ A administração intramuscular de CS é uma opção, entretanto é limitada ao uso intra-hospitalar e também não há consenso quanto à dose a ser usada.¹⁹ A injeção de corticoide intra-articular após aspiração da articulação é considerada o tratamento ideal para a crise aguda de gota, pois a aspiração reduz rapidamente a dor (por diminuir a pressão intra-articular causada pelo processo inflamatório) e o corticoide, com mínima absorção sistêmica, produz maiores efeitos locais.⁶

A corticotropina (ACTH) é um hormônio secretado pela hipófise e tem influência direta na secreção de CS pelas adrenais, estimula a produção de cortisol, corticosterona e de androgênios.^{54,65} O ACTH representou durante algum tempo uma terapia opcional na artrite gotosa aguda, administrado em injeções intramusculares. O mecanismo de ação desse hormônio na gota não é bem estabelecido. Sabe-se que o ACTH pode inibir a inflamação gotosa periféricamente pela ativação do receptor de melanocortina tipo 3, o que seria um efeito secundário.^{65,66} Axelrod e Preston concluíram que os pacientes tratados com ACTH intramuscular experimentaram alívio da dor mais rapidamente do que aqueles tratados com indometacina oral quando compararam os efeitos de ambos em pacientes com crise gotosa aguda.⁶⁷

Outro possível alvo na terapia é a IL-1, uma citocina envolvida na inflamação gotosa. Os cristais de MU estimulam a produção e secreção de IL-1 em monócitos e células mononucleares sinoviais, além de ativar o inflamassomo NLRP3, por isso que a inibição dessa interleucina é válida no tratamento.⁶⁸⁻⁷⁰ Os inibidores de IL-1 são anakinra, canakinumabe e rilonacepte, todos biológicos.^{20,70,71} A indicação desses medicamentos ocorre apenas quando todos os agentes anteriores foram descartados por falha ou impossibilidade no tratamento. Ainda assim, esse tratamento é de alto custo, ainda mais se comparado com o feito com AINEs, e as drogas não são licenciadas na maioria dos países.

Por fim, há evidências de que compressas de gelo aplicadas no local inflamado podem ser complementares ao tratamento farmacológico.⁷²

Terapia de longo prazo

Ao se iniciar uma terapia de longo prazo para gota há duas metas a atingir: reduzir os níveis circulantes de urato para baixo do ponto de saturação, manter o AUC menor do que 6,0 mg/dL e prevenir a formação de novos cristais de US.⁵ O método mais efetivo para atingir esse objetivo é a terapia de redução de uratos (ULT) e diversas classes de drogas podem ser usadas na prática clínica atual. A ULT, todavia, não deve ser aplicada apenas em parâmetros medicamentosos, o tratamento não farmacológico na gota tem um papel de grande importância no contexto da prevenção de novas crises.⁷³

O primeiro passo após a resolução de um episódio de artrite gotosa aguda é explicar ao paciente a natureza da crise e conscientizá-lo acerca da possível etiologia e das modificações em seu estilo de vida que podem impedir que novas crises aconteçam. Para isso, é indispensável uma boa anamnese, centrada na história familiar, história mórbida pregressa e nos hábitos de vida. Pode-se dizer, portanto, que o tratamento da gota em sua forma crônica é individualizado.⁷⁴ Assim, esses pacientes devem ser informados sobre todos os fatores de risco não modificáveis que podem acelerar crises de gota, tais como idade, etnia e gênero. Quanto aos fatores de risco modificáveis – como hiperuricemia, obesidade, hipertensão, dislipidemia, doença isquêmica cardiovascular, diabetes melítus, doença renal crônica, fatores dietéticos e modificações abruptas nos níveis de urato –, é imprescindível a orientação sobre medidas de controle, como redução da massa corporal; redução do consumo de cerveja e destilados; redução do consumo de alimentos ricos em purinas, como carne vermelha e frutos do mar, e redução do consumo de bebidas e alimentos ricos em frutose, como maçã e laranja.^{18,19,75}

As comorbidades supracitadas também devem receber atenção e estar sob controle. Um ponto relevante nesse conjunto é a atenção que se deve ter aos medicamentos em uso pelo paciente. Os diuréticos, tanto tiazídicos como principalmente os de alça, aumentam o risco de incidência de gota, até em pacientes com a doença estabilizada.⁷⁶ Além disso, Choi *H et al.*, em um estudo observacional de coorte, demonstraram que betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina (com exceção do losartan) aumentam o nível de AUC ao reduzir a excreção renal de ácido úrico, enquanto que losartan e

bloqueadores dos canais de cálcio aumentam a excreção renal de ácido úrico.⁷⁷

O momento exato de iniciar uma ULT não é bem estabelecido, é consensual iniciá-la quando a gota está bem estabelecida e relativamente grave, isto é: crises recorrentes, duas ou mais por ano, ou uma crise em paciente com doença renal crônica de estágio 2 ou superior; presença de um ou mais tofos no exame clínico ou de imagem;⁶² dano articular ou nefrolitíase. Vários estudos apontam que, uma vez iniciada, a ULT não deve ser descontinuada, devido ao risco de recorrência da artrite aguda.^{78,79}

Os inibidores da xantina oxidase são drogas que diminuem a concentração de uratos por meio da inibição de sua síntese. A enzima xantina oxidase (XO) catalisa as duas últimas etapas no metabolismo das purinas em humanos: conversão de hipoxantina em xantina e de xantina a urato.^{4,80} Existem dois fármacos capazes de inibir essa enzima: o alopurinol e o febuxostate.

Alopurinol é uma droga considerada de primeira linha na redução de uratos, isso por ser efetivo (em até 90% dos pacientes⁷³), de uso bem estabelecido, administrado apenas uma vez ao dia, de baixo custo e relativamente seguro.⁶ Por esse motivo, é o medicamento mais prescrito na ULT.⁸¹ Tanto o alopurinol quanto seu principal metabólito ativo, oxipurinol, são inibidores competitivos não específicos da hipoxantina oxidase e da xantina oxidase, respectivamente. Assim, ambos são capazes de diminuir a produção de ácido úrico, levam a um aumento das concentrações de xantina e hipoxantina no fluido extracelular.^{73,81,82} O oxipurinol responde por 90% da biodisponibilidade do alopurinol e é preferencialmente excretado pelos rins.⁸¹

O ajuste de dose do alopurinol deve ser individualizado, inicia-se com 100 mg e aumenta-se nessa mesma quantidade mensalmente até que os níveis de urato estejam sob controle (uricemia alvo menor ou igual a 6,0 mg/dL ou, idealmente, 5,0 mg/dL), em um máximo de 900 mg.⁵⁵ A dose diária mais bem estabelecida é de 300 mg, contudo nessa dosagem cerca de metade dos pacientes atingem controle da enfermidade.^{83,84} Os efeitos colaterais aparecem em até 20% dos pacientes, intolerância gastrointestinal, náusea e erupções cutâneas são os mais comuns.⁸⁵ Em 1984 foi descrita a síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol (hoje conhecida como DRESS – *drug reaction or rash with eosinophilia and systemic symptoms*⁸⁵), que envolve febre, erupção cutânea, eosinofilia, hepatite, insuficiência renal progressiva e morte devido a vasculite de múltiplos órgãos.⁵⁸ Síndrome de Steven-Johnson e necrólise epidérmica tóxica podem associar-se ao quadro ou ocorrer de forma isolada (conhecida como SCAR – *severe cutaneous adverse reactions*).⁸⁵ Essas reações ocorrem com maior frequência em pacientes com insuficiência renal pré-existente ou em uso de diurético.⁵⁸ Há evidências, também, do maior risco para reações de hipersensibilidade naqueles que iniciaram a terapia recentemente.⁸⁵

Febuxostate é um inibidor da XO derivado de ácido tia-zolocarboxílico altamente específico. Inibe seletivamente tanto a forma oxidada quanto reduzida da XO, por mecanismos competitivos e não competitivos. Tem metabolismo essencialmente hepático, é pouca a quantidade excretada na urina^{34,41,86} (em torno de 10%⁸⁷). Devido a essa característica,

o febuxostate revela-se uma opção promissora aos pacientes com doença renal crônica. Além disso, em comparação com alopurinol, febuxostate não necessita de ajustes de dose e tem menos interações medicamentosas que podem limitar a eficácia ou segurança.^{34,41,86} Entre os efeitos colaterais identificados, estão alterações nas provas de função hepática e, em alguns casos relatados, a possibilidade de um efeito cardiovascular adverso. Por isso, não se recomenda o uso de febuxostate em pacientes com insuficiência cardíaca.¹⁹ Vários estudos confirmam a efetividade do febuxostate frente ao alopurinol na dose de 300 mg, a ponto de vários países – como EUA, Canadá e 20 países europeus – já terem liberado seu uso nas doses de 40, 80 ou 120 mg diários.^{84,88} Desde 2012 o febuxostate é recomendado pela ACR como primeira linha na terapia de redução de uratos.⁸⁹ Devido principalmente ao custo, seu uso é mais indicado no caso de falha ou impossibilidade do uso de alopurinol.⁹⁰

Agentes uricosúricos (probenecida, benzobromarona e sulfopirazona) são ácidos orgânicos fracos cujo principal efeito é aumentar a excreção renal de ácido úrico, isso por inibição de transportadores de ânions no túbulo contorcido proximal (URAT1), responsáveis pela reabsorção de urato. A probenecida é o único agente uricosúrico atualmente disponível nos EUA. A benzobromarona era amplamente disponível em países da Europa, Ásia e América do Sul, mas foi restrita em 2003, após relatos de hepatotoxicidade grave e supressão da medula óssea.⁹¹ Os uricosúricos são agentes de segunda linha no tratamento da gota, tornaram-se de primeira linha apenas nos pacientes que não toleram ou quando não está indicado um inibidor da XO. Além disso, essas drogas aumentam consideravelmente a concentração de ácido úrico nos ductos coletores e predisõem a cálculos.⁶² Já foram descritas propriedades uricosúricas no losartan e no fenofibrato, embora discretas.⁹² Outro efeito uricosúrico leve, no entanto persistente, já foi observado na vitamina C em doses diárias menores do que 500 mg.⁹³ Lesinurade, um promissor uricosúrico em estágio final de desenvolvimento clínico para aprovação, caracteriza-se por ser inibidor da transcriptase reversa não nucleosídico inicialmente desenvolvido para tratar HIV.⁹¹

Mamíferos não primatas e algumas aves não têm urato como produto final do metabolismo de purinas, pois outra enzima, a uricase, catalisa a transformação de urato em alantoina, produto solúvel e facilmente excretado.⁹⁴ Pegloticase é uma uricase recombinante de origem porcina, ligada a vários cordões de etilenoglicol para prolongar a atividade e reduzir a imunogenicidade.⁹⁴ Os níveis de AUC diminuem a níveis muito baixos ou indetectáveis poucas horas após a administração endovenosa de 8 mg de pegloticase.⁵² Além disso, infusões repetidas promovem a reabsorção de depósitos de cristais de UM, são eficazes e rápidas na redução de tofos.^{95,96} Há descrições de pacientes que formam anticorpos contra a pegloticase, o que reduz sua ação e aumenta o risco de reações de hipersensibilidade.⁹⁷ Atualmente, a infusão de pegloticase está licenciada nos EUA para casos refratários à terapia oral.^{6,62}

Apresentamos um resumo com as últimas etapas do metabolismo das purinas, até a formação do ácido úrico, e enzimas envolvidas nesse processo (XO: xantina oxidase; XDH: xantina desidrogenase). Nesse processo, há ação das drogas febuxostate, alopurinol e sua forma mais ativa, oxipurinol. A excreção

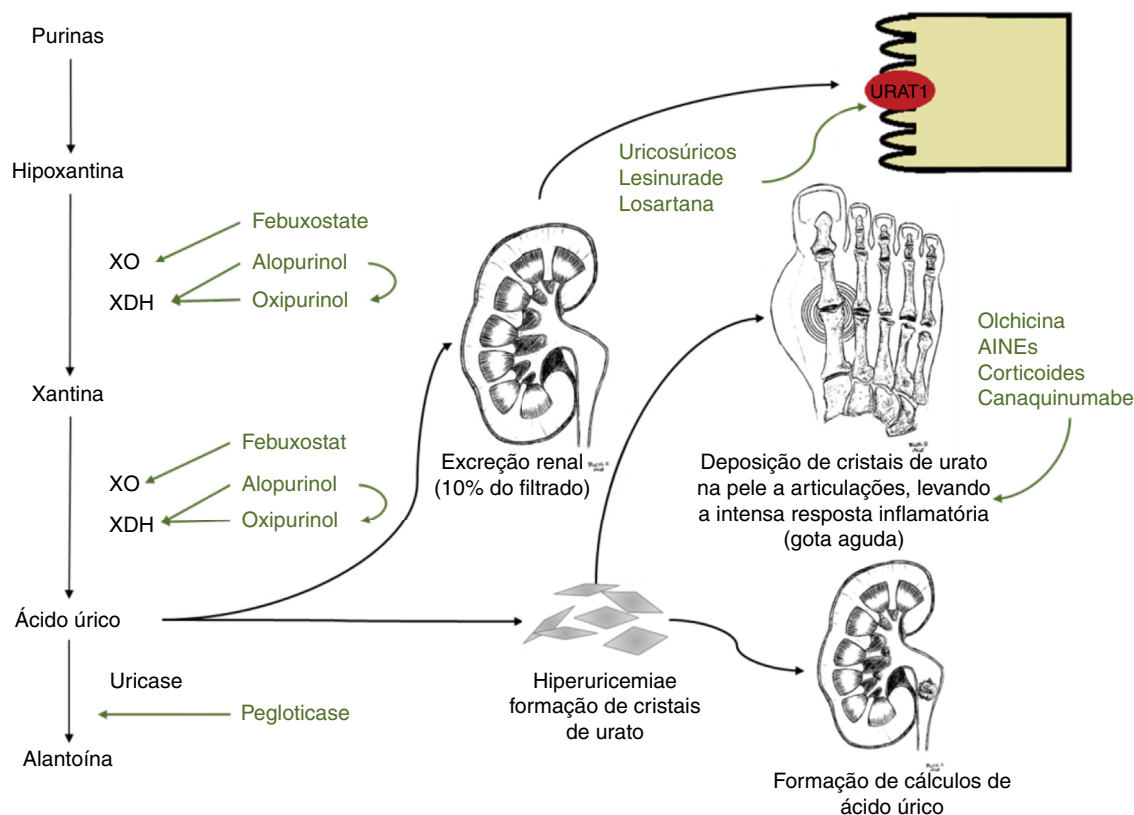


Figura 1 – Medicamentos e suas vias de ação para o tratamento da gota.

de ácido úrico ocorre por filtração renal. A reabsorção na alça de Henle, via receptores URAT1, representa o fator mais importante de retorno dos uratos para a corrente sanguínea. Os agentes uricosúricos (probenecida, benzobromarona e sulfínpirazona) diminuem a reabsorção dos uratos. Lesinurade, ainda em testes, e losartana, teriam efeitos semelhantes. O excesso de ácido úrico predispõe a hiperuricemia e a formação de cristais de urato, que, ao se acumular nos tecidos e articulações, geram intensa resposta inflamatória local, controlada com colchicina, anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteroides ou, menos comum, canaquinumabe, anticorpo monoclonal anti-IL1. Outra consequência da hiperuricemia demonstrada no esquema é a formação de cálculos renais. A enzima uricase, que não está presente em mamíferos, converte ácido úrico em alantoína, produto pouco tóxico e facilmente excretado pelos rins. A pegloticase (uricase peguilada) pode exercer as mesmas funções dessa enzima (fig. 1).

Opções e limitações do mercado farmacológico brasileiro

A gota é considerada a forma mais comum de artrite inflamatória em homens acima de 40 anos. Conhecida desde a antiguidade, a chamada «doença dos reis» atraiu investigadores clínicos ao longo de vários séculos. Entretanto, o tratamento permaneceu praticamente inalterado durante quase um século, até meados de 2008, quando o conselho con-

sultivo do FDA aprovou a venda da primeira nova droga em quatro décadas para tratamento de gota, o febuxostate. Desde então, ainda não há previsão para a entrada desse medicamento no Brasil e muitos pacientes com insuficiência renal que se beneficiariam do febuxostate necessitam importar a medicação sob receita médica. No tratamento da crise aguda, a colchicina, os corticosteroides e uma ampla gama de anti-inflamatórios não hormonais estão disponíveis no mercado brasileiro, usados de acordo com a experiência dos especialistas. O canaquinumabe não tem sido uma opção frequente de tratamento da crise aguda por causa do seu alto custo e devido à boa resposta às medicações tradicionais na maioria dos casos de crises agudas.

A pegloticase, que pode ser usada em pacientes com gota tofácea crônica refratária, não tem previsão de entrada no mercado brasileiro. A rasburicase, vendida no Brasil, é usada na prevenção e no tratamento da síndrome da lise tumoral e somente aprovada para uso em adultos com leucemia, linfoma ou tumores sólidos, que recebem terapia oncológica e que correm risco de apresentar síndrome da lise tumoral ou elevação de ácido úrico. Devido à indicação *off label* para a gota tofácea e à não comodidade de uso, pois a droga é de uso endovenoso em intervalos diários, não tem sido rotineiramente usada no tratamento de pacientes gotosos. Além disso, uma precaução deve ser requerida em pacientes com história de alergias atópicas, pois pode induzir respostas alérgicas. A experiência clínica com rasburicase mostra que os pacientes devem ser atentamente monitorados quanto ao surgimento

Tabela 2 – Situação dos medicamentos para o tratamento de gota de acordo com a agência reguladora

| Medicamento | Agência reguladora | | |
|------------------|--------------------|----------|----------|
| | Anvisa | FDA | EMA |
| AINEs | Liberado | Liberado | Liberado |
| Colchicina | Liberado | Liberado | Liberado |
| Corticosteroides | Liberado | Liberado | Liberado |
| Canaquinumabe | – | Liberado | Liberado |
| Alopurinol | Liberado | Liberado | Liberado |
| Febuxostat | – | Liberado | Liberado |
| Probenecida | Liberado | Liberado | Liberado |
| Benzobromarona | Liberado | – | – |
| Sulfipirazona | – | Liberado | Liberado |
| Pegloticase | – | Liberado | Liberado |

Anvisa, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil); EMA, *European Medicines Agency* (Europa); FDA, *Food and Drug Administration* (EUA).

de efeitos indesejáveis de natureza alérgica, especialmente reações cutâneas e broncoespasmo. Entretanto, uma recente revisão sistemática evidenciou que em pacientes gotosos com insuficiência renal a rasburicase, o febuxostate, a benzobromarona e o alopurinol com benzobromarona parecem ser efetivos e seguros.⁹⁸

A benzobromarona é proibida no mercado americano, mas a experiência terapêutica no Brasil tem sido positiva, de forma isolada ou associada ao alopurinol em casos refratários.⁹⁹ Apesar de vários laboratórios nacionais produzirem a molécula, alguns pacientes queixam-se da falta esporádica do produto no mercado nacional e muitas vezes optam pela manipulação farmacológica do produto.¹⁰⁰

O alopurinol, sem dúvidas, tem sido a principal medicação para a redução dos níveis de uricemia de pacientes com gota no Brasil e recentemente uma metanálise evidenciou sua espetacular segurança,¹⁰¹ apesar do relato de casos de necroepidermólise tóxica¹⁰² e óbito com o produto.¹⁰³

Seu metabólito ativo, o oxipurinol, disponível no mercado europeu, infelizmente também não está disponível no mercado brasileiro. Todavia, um questionário aplicado a reumatologistas na década de 90 evidenciou a colchicina como o produto mais prescrito para o tratamento da gota no Brasil.¹⁰⁴

As recentes descobertas que indicam que a elevação do ácido úrico é um fator importante de risco cardiovascular tem forçado a mudança de cenário no tratamento de pacientes com hiperuricemia, o que deverá impactar no tratamento da artrite gotosa no Brasil, como tem ocorrido em outros países.¹⁰⁵ Finalmente, para os próximos anos, acreditamos que há uma grande oportunidade para o mercado farmacológico brasileiro em relação ao tratamento da gota e especialmente para pacientes usuários de sistemas privados de saúde e do SUS (Sistema Único de Saúde). Apresentamos na [tabela 2](#) uma comparação da presença dos produtos farmacológicos nos três mercados europeu, americano e brasileiro.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:186–91.
- Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM. Evaluation and treatment of gout as a chronic disease. *Adv Ther*. 2012;29:935–46.
- George J, Struthers AD. Role of urate, xanthine oxidase and the effects of allopurinol in vascular oxidative stress. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:265–72.
- Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev*. 2006;58:87–114.
- Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27:608–19.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, 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 (ESCIIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1312–24.
- Lipkowitz MS. Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:179–88.
- Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:193–206.
- Park JW, Ko DJ, Yoo JJ, Chang SH, Cho HJ, Kang EH, et al. Clinical factors and treatment outcomes associated with failure in the detection of urate crystal in patients with acute gouty arthritis. *Korean J Intern Med*. 2014;29:361–9.
- Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008;168:1104–10.
- Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013;106:647–58.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1301–11.
- Maruhashi T, Nakashima A, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, et al. Hyperuricemia is independently associated with endothelial dysfunction in postmenopausal women but not in premenopausal women. *BMJ Open*. 2013;3:e003659.
- Duskin-Bitan H, Cohen E, Goldberg E, Shochat T, Levi A, Garty M, et al. The degree of asymptomatic hyperuricemia and the risk of gout. A retrospective analysis of a large cohort. *Clin Rheumatol*. 2014;33:549–53.
- Pasalic D, Marinkovic N, Feher-turkovic L. Review. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders – Facts and controversies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22:63–75.
- Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:155–75.
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007;116:894–900.
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350:1093–103.
- Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:271–83.

20. Cronstein BN, Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2013;19:19-29.
21. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J. Uso de recursos e impacto económico de los pacientes con gota: estudio multicéntrico de ámbito poblacional. *Reumatol Clin*. 2013;9:94-100.
22. Alderman MH. Podagra, uric acid, and cardiovascular disease. *Circulation*. 2007;116:880-3.
23. Simkin PA. The pathogenesis of podagra. *Ann Intern Med*. 1977;86:230-3.
24. Lioté F, Lancrenon S, Lanz S, Guggenbuhl P, Lambert C, Saraux A, et al. GOSPEL: Prospective survey of gout in France. Part I: Design and patient characteristics (n = 1003). *Bone Spine*. 2012;79:464-70.
25. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, Herrero-Beites A, Ruiz-Lucea E, Garcia-Erauskin G, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study. *JCR J Clin Rheumatol*. 1999;5:49-55.
26. Dalbeth N, Collis J, Gregory K, Clark B, Robinson E, McQueen FM. Tophaceous joint disease strongly predicts hand function in patients with gout. *Rheumatology*. 2007;46:1804-7.
27. Dalbeth N, Clark B, McQueen F, Doyle A, Taylor W. Validation of a radiographic damage index in chronic gout. *Arthritis Care Res*. 2007;57:1067-73.
28. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002;47:356-60.
29. Monu JUV, Pope TL. Gout: a clinical and radiologic review. *Radiol Clin North Am*. 2004;42:169-84.
30. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, McDuffie FC, Medsger TA, Felts WR, et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol*. 1989;16:427-41.
31. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008;58:26-35.
32. Roubenoff R, Klag MJ, Mead LA, Liang KY, Seidler AJ, Hochberg MC. Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA*. 1991;266:3004-7.
33. Pillinger MH, Goldfarb DS, Keenan RT. Gout and its comorbidities. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010;68:199-203.
34. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363:1277-81.
35. Zhang Y, Woods R, Chaisson CE, Neogi T, Niu J, McAlindon TE, et al. Alcohol consumption as a trigger of recurrent gout attacks. *Am J Med*. 2006;119, 800e13-8.
36. Manuscript A. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. 2014;71:1448-53.
37. Kok VC, Horng J-T, Chang W-S, Hong Y-F, Chang T-H. Allopurinol therapy in gout patients does not associate with beneficial cardiovascular outcomes: a population-based matched-cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e99102.
38. Bhole V, De Vera M, Rahman MM, Krishnan E, Choi H. Epidemiology of gout in women: fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1069-76.
39. Richette P, Clerson P, Périsin L, Flipo R-M, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:142-7.
40. Lyngdoh T, Vuistiner P, Marques-Vidal P, Rousson V, Waeber G, Vollenweider P, et al. Serum uric acid and adiposity: deciphering causality using a bidirectional mendelian randomization approach. *PLoS One*. 2012;7:e39321.
41. Ishikawa-Takata K, Ohta T, Moritaki K, Gotou T, Inoue S. Obesity, weight change, and risks for hypertension, diabetes, and hypercholesterolemia in Japanese men. *Eur J Clin Nutr*. 2002;56:601-7.
42. Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:165-72.
43. Suresh E, Das P. Recent advances in management of gout. *QJM*. 2012;105:407-17.
44. Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C, Drake JM, Zhang M, Chapman PT. Clinically insignificant effect of supplemental vitamin C on serum urate in patients with gout: a pilot randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1636-42.
45. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2049-55.
46. Taylor WJ, Fransen J, Dalbeth N, Neogi T, Schumacher HR, Brown M, et al. Performance of classification criteria for gout in early and established disease. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:178-82.
47. Kienhorst LBE, Janssens HJEM, Fransen J, Janssen M. The validation of a diagnostic rule for gout without joint fluid analysis: a prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1329-30.
48. Pérez Ruiz F, Ruiz López J, Herrero Beites AM. Influence of the natural history of disease on a previous diagnosis in patients with gout. *Reumatol Clínica (English Ed)*. 2009;5:248-51.
49. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;51:321-5.
50. Alele JD, Kamen DL. The importance of inflammation and vitamin D status in SLE-associated osteoporosis. *Autoimmun Rev*. 2010;9:137-9.
51. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009;36:1273-82.
52. Sundry JS, Baraf HSB, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2011;306:711-20.
53. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1056-8.
54. Schlesinger N. Treatment of acute gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:329-41.
55. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1431-46.
56. Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art. *Drugs*. 2004;64:2399-416.
57. Dalbeth N, Haskard DO. Mechanisms of inflammation in gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1090-6.
58. Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012;3:271-86.
59. Li T, Chen SL, Dai Q, Han XH, Li ZG, Wu DH, et al. Etoricoxib versus indometacin in the treatment of Chinese patients with acute gouty arthritis: a randomized double-blind trial. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126:1867-71.

60. National T, Centre C. National clinical guideline for care and management in adults.
61. Terkeltaub RA. Colchicine Update: 2008. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2009;38:411-9.
62. Crittenden DB, Pillinger MH. The year in gout: 2011-2012. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2012;70:145-51.
63. Riccardi C, Bruscoli S, Migliorati G. Molecular mechanisms of immunomodulatory activity of glucocorticoids. *Pharmacol Res*. 2002;45:361-8.
64. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008;371:1854-60.
65. Ritter J, Dubin Kerr L, 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.
66. Daoussis D, Antonopoulos I, Andonopoulos AP. ACTH as a treatment for acute crystal-induced arthritis: update on clinical evidence and mechanisms of action. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:648-53.
67. Axelrod D, Preston S. Comparison of parenteral adrenocorticotropic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout. *Arthritis Rheum*. 1988;31:803-5.
68. Busso N, Ea H-K. The mechanisms of inflammation in gout and pseudogout (CPP-induced arthritis). *Reumatism*. 2011;63:230-7.
69. Kuipers MT, Aslami H, Vlaar APJ, Juffermans NP, Tuij-de Boer AM, Hegeman M, et al. Pre-treatment with allopurinol or uricase attenuates barrier dysfunction but not inflammation during murine ventilator-induced lung injury. *PLoS One*. 2012;7:e50559.
70. Terkeltaub RA, Schumacher HR, Carter JD, Baraf HS, Evans RR, Wang J, et al. Rilonacept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R25.
71. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:529-35.
72. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, Baker DG, Beutler AM, Rull M, et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:331-4.
73. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:826-30.
74. Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1490-5.
75. Chaichian Y, Chohan S, Becker MA. Long-term management of gout: nonpharmacologic and pharmacologic therapies. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:357-74.
76. Hunter DJ, York M, Chaisson CE, Woods R, Niu J, Zhang Y. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol*. 2006;33:1341-5.
77. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LAG. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*. 2012;344:d8190.
78. Van Lieshout-Zuidema MF, Breedveld FC. Withdrawal of longterm antihyperuricemic therapy in tophaceous gout. *J Rheumatol*. 1993;20:1383-5.
79. Perez-Ruiz F, Atxotegi J, Hernando I, Calabozo M, Nolla JM. Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of long-term urate-lowering therapy: a prospective study. *Arthritis Care Res*. 2006;55:786-90.
80. Nomura J, Busso N, Ives A, Matsui C, Tsujimoto S, Shirakura T, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep*. 2014;4:4554.
81. Stocker SL, McLachlan AJ, Savic RM, Kirkpatrick CM, Graham GG, Williams KM, et al. The pharmacokinetics of oxypurinol in people with gout. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74:477-89.
82. Wertheimer AI, Davis MW, Lauterio TJ. A new perspective on the pharmacoeconomics of colchicine. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:931-7.
83. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Care Res*. 2008;59:1540-8.
84. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450-61.
85. Kim SC, Newcomb C, Margolis D, Roy J, Hennessy S. Severe cutaneous reactions requiring hospitalization in allopurinol initiators: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res*. 2013;65:578-84.
86. Harrold LR, Mazor KM, Peterson D, Naz N, Firmino C, Yood RA. Patients' knowledge and beliefs concerning gout and its treatment: a population based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:180.
87. Goldfarb DS, MacDonald PA, Hunt B, Gunawardhana L. Febuxostat in gout: serum urate response in uric acid overproducers and underexcretors. *J Rheumatol*. 2011;38:1385-9.
88. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R63.
89. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh M, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012;64:1431-46.
90. Stevenson M, Pandor A. Febuxostate for the management of hyperuricaemia in patients with gout: a nice single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2011;29:133-40.
91. Bach MH, Simkin PA. Uricosuric drugs: the once and future therapy for hyperuricemia? *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:169-75.
92. Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Ka T, Fukuchi M. Effects of combination treatment using anti-hyperuricemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:572-5.
93. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2009;169:502-7.
94. Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol*. 1992;34:78-84.
95. Sherman MR, Saifer MGP, Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60:59-68.
96. Baraf HS, Becker MA, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, Vazquez-Mellado J, Rehrig CD, et al. Tophus burden reduction with pegloticase: results from phase 3 randomized trials and open-label extension in patients with

- chronic gout refractory to conventional therapy. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R137.
97. Ganson NJ, Kelly SJ, Scarlett E, Sundy JS, Hershfield MS. Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly(ethylene glycol) (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R12.
98. Castrejon I, Toledano E, Rosario MP, Loza E, Pérez-Ruiz F, Carmona L. Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2015;35:1127-37.
99. Azevedo VF, Buiar PG, Giovanella LH, Severo CR, Carvalho M. Allopurinol, benzbromarone, or a combination in treating patients with gout: analysis of a series of outpatients. *Int J Rheumatol.* 2014;2014:263720.
100. Doctoralia. Nancaricina - Indicações, posologia, efeitos adversos, perguntas frequentes. Acessado em 16/02/2015. Disponível em: <http://www.doctoralia.com.br/medicamento/nancaricina-12626/forum/falta-do-medicamento-no-mercado-7053>.
101. van Echte IA, van Durme C, Falzon L, Landewé RB, van der Heijde DM, Aletaha D. Treatment of gout patients with impairment of renal function: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl.* 2014;92:48-54.
102. Ranu H, Jiang J, Ming PS. A case series of allopurinol-induced toxic epidermal necrolysis. *Indian J Dermatol.* 2011;56:74-6.
103. Rachid A, Magalhães FLGM, Tafarel JR, Schmitz R. Óbito decorrente da síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol (SHA). *Rev Bras Reumatol.* 2004;44:248-50.
104. Ferraz MB, Sato EI, Nishie IA, Visioni RA. A survey of current prescribing practices in gouty arthritis and symptomatic hyperuricemia in San Paulo, Brazil. *J Rheumatol.* 1994;21:374-5.
105. Kim SC, Schneeweiss S, Choudhry N, Liu J, Glynn RJ, Solomon DH. Effects of xanthine oxidase inhibitors on cardiovascular disease in patients with gout: a cohort study. *Am J Med.* 2015;128:653e7-16.