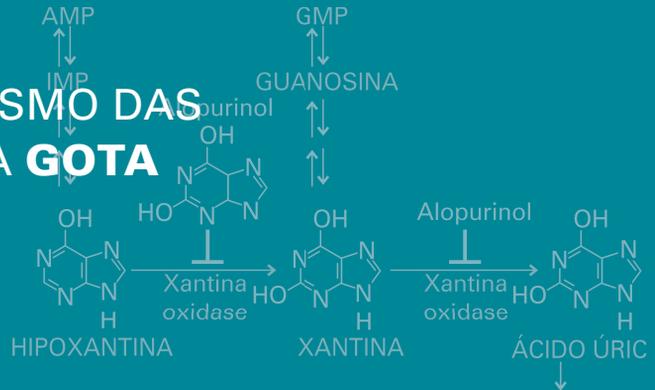


O CATABOLISMO DAS PURINAS NA GOTA



Caso clínico

Um senhor de 70 anos de idade foi ao seu médico relatando que na noite anterior acordara com forte dor no artelho do pé direito que persistia desde então. Era uma dor intensa e o pé estava tão hipersensível que não conseguia suportar nem o peso do lençol. Não havia nenhuma outra queixa relatada pelo paciente. Contudo ainda que recentemente, ao se aposentar, adquirira o hábito de ingerir todas as noites algumas doses de caipirinha.

Ao exame físico o dedo estava vermelho, inchado e doloroso ao toque, mas nenhuma outra articulação fora afetada. Diante da história do paciente, o médico suspeitou de crise aguda de gota, receitou repouso e anti-inflamatório por via oral. Solicitou ainda que colhesse sangue para a dosagem de ácido úrico. O exame revelou uma taxa de 10mg/dL (valores normais entre 3,3 e 6,9).

Fundamentação bioquímica

A gota é uma doença inflamatória desencadeada pela formação e depósito de cristais de urato em certos tecidos e articulações (Becker, 2001; MedlinePlus; Busso e So, 2010; Terkeltaub, 2010). Ela apresenta a maior incidência de todas as artrites, chegando a atingir 2% da população de adultos nos países ocidentais. E esse percentual está aumentando, visto que as duas últimas décadas registraram aumento de 60% na população com idade superior a 65 anos e mais de 100% após os 75 anos. Nesta faixa etária, a porcentagem de gota atinge 7% da população.

Catabolismo das bases púricas

O ácido úrico é formado como produto final do catabolismo das purinas (Fig. 14.1). A via começa quando o AMP dá origem à inosina e depois a hipoxantina e o GMP à guanina e à xantina, respectivamente. E termina quando a hipoxantina se converte em xantina e finalmente em **ácido úrico**, pela ação da enzima, *xantina oxidase*. Nos mamíferos (exceto os primatas superiores), a via metabólica continua com a transformação do ácido úrico em alantoína, composto mais solúvel e facilmente eliminado. Por essa razão esses animais apresentam valores sanguíneos de ácido úrico até dez vezes menores que os primatas.

No homem, essa concentração está próxima da saturante e seu nível resulta do balanço entre a síntese do ácido úrico e sua excreção. Quando a concentração sérica atinge valores acima de 7mg/dL, podem ser formados cristais de urato que eventualmente se precipitam em certos tecidos, especialmente nas orelhas e extremidades dos membros que apresentam temperatura ligeiramente inferior às outras regiões. Por essa razão, a inflamação do artelho do pé é um sinal quase específico para o estabelecimento do diagnóstico de gota. Toda vez que se formam esses cristais, a concentração de ácido úrico obrigatoriamente está acima desses valores saturantes. Entretanto, o oposto não é necessariamente verdadeiro, pois há casos de hiperuricemia (concentrações de ácido úrico acima de 7mg/dL) sem a formação de cristais, parecendo indicar que, além da saturação, um outro fator ainda desconhecido estaria envolvido na formação dos cristais (Gaw et al., 2008).

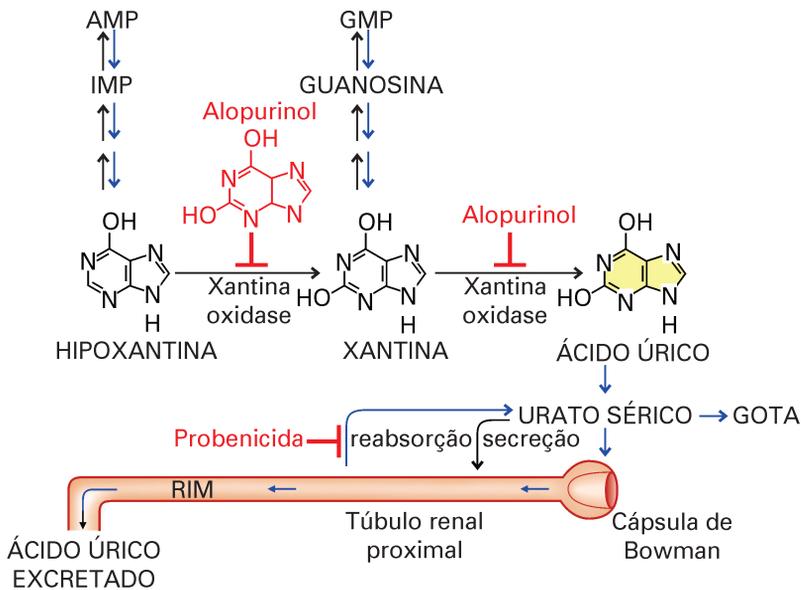


Figura 14.1. Produção e excreção do ácido úrico.

Cerca de 10% dos casos de hiperuricemia são decorrentes de um excesso da produção de purinas através de defeitos na via de biossíntese *de novo* ou da via da salvação, o que leva a um aumento da via de catabolismo das purinas. Noventa por cento dos casos de hiperuricemia são decorrentes da diminuição do sistema de excreção, principalmente renal. Grande parte do ácido úrico filtrado através da cápsula de Bowman (do rim) normalmente é reabsorvida no túbulo renal proximal através de vários sistemas transportadores de ácido úrico. Inibidores desses sistemas (como a **probenecida**) são capazes de aumentar a excreção do ácido úrico na urina.

Outras drogas agem na via de produção do ácido úrico. A principal delas é o **alopurinol**, um inibidor competitivo da xantina oxidase, que catalisa a síntese do ácido úrico. Inibida a enzima, acumula-se tanto a xantina quanto a hipoxantina, que são compostos mais solúveis e podem ser eliminados facilmente pela urina. Recentemente, outra droga, o **febuxostate**, também um inibidor da *xantina oxidase*, começa a ser comercializada no mercado europeu, para ser usada em casos de intolerância ao alopurinol.

Via da biossíntese *de novo* das purinas e sua regulação

A via da biossíntese *de novo* das purinas contém uma série de 14 enzimas que levam à formação do AMP e GMP, mononucleotídeos púricos, que participam da estrutura do DNA e dos RNAs, além de uma série de cofatores e nucleotídeos importantes. A via é muito ativa em todos os tecidos porque a quantidade de mononucleotídeos existentes livres no organismo é uma centena de vezes menor que a existente nas macromoléculas e eles precisam estar presentes quando necessários (**Fig. 14.2**). O mesmo raciocínio também é aplicado para a fase catabólica das purinas.

A via da biossíntese *de novo* é regulada pela ação dos seus produtos finais (AMP, IMP e GMP) sobre a segunda enzima da série (PRPP amidotransferase). Quando esses produtos atingem altas concentrações, eles retroagem com centros regulatórios da enzima e essa passa a ser inibida alostericamente, diminuindo o fluxo de metabólitos através da via. Por outro lado, quando a concentração desses produtos diminui, a enzima deixa de ser inibida e volta a funcionar plenamente para repor os níveis dos mononucleotídeos. A **Fig. 14.2** mostra ainda que AMP e GMP inibem as enzimas que os sintetizam, visando equilibrar as quantidades finais das duas purinas. Além desse tipo de regulação, a enzima também é ativada pelo acúmulo dos seus substratos.

Um segundo nível de controle alostérico é exercido na primeira enzima da via, a PRPP sintetase, que normalmente é inibível pelo ADP e GDP. Os casos

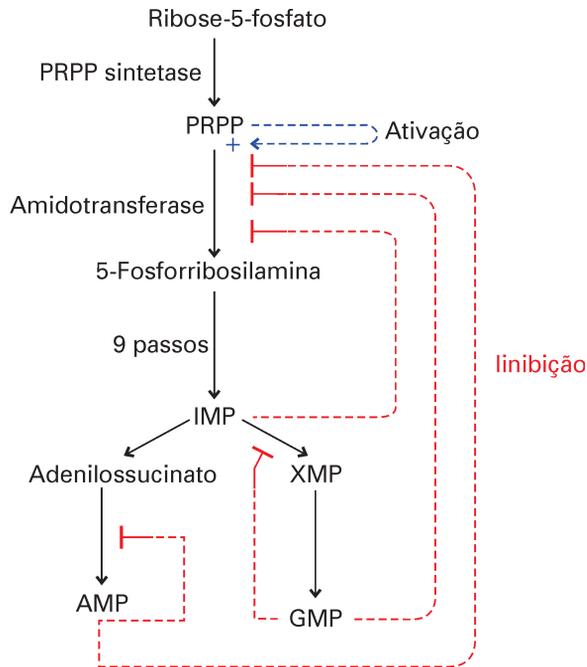
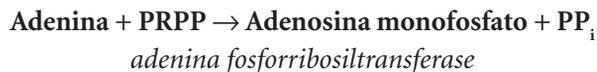
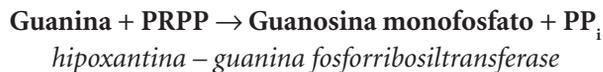


Figura 14.2. Regulação da via da biossíntese *de novo* das purinas.

conhecidos de gota decorrentes da superprodução de purinas estão localizados especialmente em defeitos da **PRPP sintetase**. Mutações do centro regulatório da enzima a tornam insensível às inibições causadas por ADP e GDP (Sperling et al., 1973; Becker et al., 1995; Garcia-Pavia et al., 2003), passando a funcionar ininterruptamente. Outras mutações no centro catalítico da enzima aumentam a $V_{\text{máx}}$ (Becker et al., 1973), que passa a ter uma velocidade duas a três vezes maior, o que acaba se transmitindo para o restante da via.

Finalmente, há mutações nas enzimas *hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase* (HGPRTase) e *adenina fosforribosiltransferase*:



que afetam a via de salvação das purinas e aumentam os níveis de **PRPP** (substrato da *PRPP amidotransferase*). Isso acelerará a biossíntese *de novo* das purinas e finalmente o aumento do catabolismo das purinas.

Patogênese da inflamação gotosa

Os cristais de urato desencadeiam a resposta inflamatória por meio de um mecanismo que aciona o sistema imune inato (Busso e So, 2010). Ele começa com o reconhecimento dos cristais pelos receptores (TLR e CD14) das células fagocíticas que induzem sua fagocitose e a ativação do fator de transcrição NF κ B (ver caso clínico: “A atividade física nas doenças cardiovasculares”), que irá transcrever o precursor da citocina, pró-IL-1 β (Fig. 14.3). A fagocitose dos cristais estimula a formação de um complexo citoplasmático recém-descoberto chamado de **inflamossomo**, constituído de um precursor da protease caspase, da proteína recrutadora da caspase (ASC) e da NALP. O complexo ativa a caspase que atuará sobre o pró-IL-1 β formando a citocina ativa que será liberada do monócito e captada pelo receptor IL-1 β de células endoteliais próximas. Este sinal será amplificado resultando na liberação de outros mediadores do processo inflamatório que permitirão a migração de neutrófilos para o foco da inflamação. Vários inflamossomos têm sido descritos (Petrilli et al., 2007) para outras respostas inflamatórias.

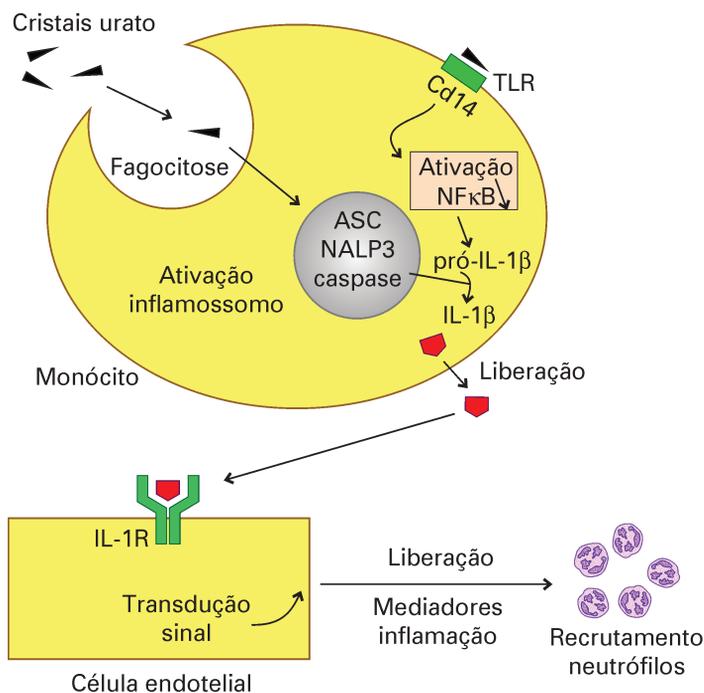


Figura 14.3. Desencadeamento da resposta inflamatória pelos cristais de urato (modificado de Busso e So, 2010).

Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico de gota é confirmado por meio da dosagem da concentração de ácido úrico no sangue e posteriormente pela identificação de cristais birrefringentes de urato dentro de leucócitos retirados do local da lesão inflamatória (o líquido sinovial da articulação afetada).

Depois do diagnóstico, a primeira preocupação é sair da fase aguda da inflamação. Isso em geral é conseguido com o uso de anti-inflamatório não esteroide, como a **indometacina**. Outros medicamentos usados são a **colchicina** (inibidor de microtúbulos, que nos monócitos desmontam o arranjo das tubulinas impedindo a fagocitose dos cristais de urato) e, eventualmente, **corticosteroides**. Atualmente, estão em ensaios clínicos inibidores da IL-1 β , que talvez venham a se provar mais específicos para esse tipo de inflamação.

Terminado o surto agudo, a preocupação seguinte é diminuir o nível de ácido úrico do sangue. Para isso, ainda se usa a droga **alopurinol** desenvolvida há mais de 40 anos por Gertrude Elion e George Hitchings (Prêmios Nobel de Medicina em 1988). Na verdade, o Prêmio Nobel contemplou não apenas a descoberta do alopurinol, mas também o desenvolvimento de muitas drogas relacionadas com a biossíntese das bases púricas e pirimídicas como o **aciclovir** (usada no combate à aids) e uma série enorme de drogas antineoplásicas. Como já foi assinalado na **Fig. 14.1**, o alopurinol é um inibidor da *xantina oxidase* que deixa de sintetizar o ácido úrico. Continua a ser a droga de referência no tratamento da gota, embora tenham sido descritos casos de intolerância à droga. Para esses casos, começa a ser usado na Europa um segundo inibidor da xantina oxidase recentemente desenvolvido, o **febuxostate** (o FDA ainda não autorizou seu uso nos EUA).

Outras medidas preventivas de novos surtos envolvem a diminuição de certos nutrientes nas refeições como as carnes vermelhas e os feijões e a ingestão de álcool. O álcool (ver caso clínico: “O metabolismo do etanol na intoxicação aguda pelo álcool”) promove a produção de NADH através da enzima *álcool desidrogenase*, o que acabará por deslocar o equilíbrio da reação da *desidrogenase láctica* para a formação do lactato. A acidemia láctica resultante competirá com o urato pelos transportadores de ânion no túbulo renal proximal e diminuirá a secreção de ácido úrico nessa região, aumentando, portanto, os valores sanguíneos do ácido úrico (**Fig. 14.1**).

Finalmente um último comentário diz respeito às associações que têm sido feitas entre a gota e outras doenças como a hipertensão arterial e a síndrome metabólica (ver caso clínico: “Distúrbios da regulação metabólica na obesidade”). Nesse contexto alguns grupos de pesquisadores médicos estão avaliando a con-

veniência de se tratar com alopurinol indivíduos com hiperuricemia (mesmo sem gota) e avaliar se a evolução futura dessas pessoas diminui a probabilidade de desenvolver hipertensão, obesidade ou diabetes.

Questões

- 1 Como pode ser confirmado o diagnóstico de artrite gotosa nesse paciente?
- 2 Como a ingestão de álcool pode ter desencadeado o surto agudo de gota?
- 3 Que outros alimentos da dieta poderiam favorecer o aparecimento da gota?
- 4 Qual é a fisiopatologia da inflamação gotosa?
- 5 Qual o objetivo do tratamento na fase aguda da inflamação?
- 6 Qual é a base bioquímica da ação das drogas usadas para abaixar o nível de ácido úrico na gota?

Bibliografia

- Becker MA. Hyperuricemia and gout. In Scriver CR, Beauder AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York; 2001. p. 2513-2535.
- Becker MA, Kostel PJ, Meyer LJ, Seegmiller JE. Human phosphoribosylpyrophosphate synthetase: increased enzyme specific activity in a family with gout and excessive purine synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:2749.
- Becker MA, Smith PR, Taylor W, Mustafi R, Switzer RL. The genetic and functional basis of purine nucleotide feedback-resistant phosphoribosylpyrophosphate synthase superactivity. *J Clin Invest* 1995;96:2133-2141.
- Busso N, So A. Mechanism of inflammation in gout. *Arthritis Res Therapy* 2010;12:206-213.
- Devlin TM. *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. 7th ed. Wiley-Liss: Hoboken; 2006.
- Elion GB. The purine path to chemotherapy. Nobel Prize Lecture; 1988.
- Garcia-Pavia P, Torres RJ, Rivero M, Ahmed M, Puig JG, Becker MA. Phosphoribosylpyrophosphate synthetase overactivity as a cause of uric acid overproduction in a young woman. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):2036-2041.
- Gaw A, Murphy MJ, Cowan RA, O'Reilly DSJ, Stewart MJ, Shepherd J. Hyperuricaemia. In *Clinical biochemistry*. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier; 2008. p. 142-143.
- MedlinePlus: gout. Disponível em <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000422.htm>
- Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly VW, Weil PA. *Harper's illustrated biochemistry*. 28th ed. McGraw-Hill Lange; 2009. p. 630-632.
- Petrilli V, Dostert C, Muruve DA, Tschopp J. The inflammasome: a danger sensing complex triggering innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2007; 19:615-622.
- Sperling O, Persky-Brosh S, Boen P, DeVries A. Human erythrocyte phosphoribosyl pyrophosphate synthetase mutationally altered in regulatory properties. *Biochem Med* 1973;7:389.
- Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:3038.