

GOTA  
GOUT

Gilberto dos Santos Novaes\*

**RESUMO**

Esta é uma atualização dos aspectos recentes da artrite da gota que abrange novos conhecimentos sobre a epidemiologia, como incidência, prevalência e fatores de risco bem como a hiperuricemia e sua participação nas doenças associadas à gota. Novos aspectos da patogenia, principalmente aqueles relacionados à auto-regulação da inflamação na crise de gota serão abordados. Características clínicas, diagnóstico, prevenção e tratamento foram revisados e atualizados. Descritores: gota, artrite, hiperuricemia, ácido úrico.

**ABSTRACT**

The review and up to date about aspects of the gout arthritis at this moment is presented. It brings new insights about epidemiology as incidence, prevalence and risk factors for gout as well as about hyperuricemia and associated diseases. New views of pathogeny mainly those related to inflammation self-regulation in acute gout arthritis will be reviewed. Clinical manifestations, diagnostic, prevention and treatment were updated. Key-words: gout, arthritis, hyperuricemia, uric acid.

Gota é uma artropatia inflamatória desencadeada pela cristalização do ácido úrico intra-articular. É uma doença milenar conhecida há 4.500 anos e que tornou-se amplamente conhecida após sua descrição por Hipócrates e principalmente por Galeno, no século 2.

Novos mecanismos patogênicos, como a auto-limitação da inflamação nas crises de gota, novas complicações clínicas, características epidemiológicas e avanços terapêuticos, têm sido descritos recentemente.

**EPIDEMIOLOGIA**

Dados epidemiológicos sugerem que a gota é uma doença prevalente na população e que apresenta contínuo aumento de sua incidência. A prevalência da gota, segundo os últimos dados do National Health Interview Survey (NHIS), de 1996, mostrou uma prevalência de 9,4 casos de gota por 100.000 pessoas nos Estados Unidos.<sup>1</sup> É maior a incidência em homens, em todas as idades, e aumenta com o envelhecimento. Sua frequência é maior na população negra com mais de 45 anos de idade e está relacionada à baixa renda familiar.<sup>1</sup>

Entre os fatores de risco para gota temos: idade (a gota aumenta sua frequência com a idade); sexo masculino; etnia negra com maior incidência de gota (talvez pela maior presença de hipertensão arterial - HA - neste grupo étnico); hiperuricemia; obesidade; dieta rica em purinas; resistência à insulina; diabetes; ingestão alcoólica (particularmente cerveja, que confere maior risco que bebidas destiladas, enquanto ingestão moderada de vinho parece não aumentar o risco de gota);<sup>2</sup> medicamentos (diuréticos, particularmente

tiazídicos, pirazinamida, etambutol, ciclosporina, tacrolimus, e insulina em altas doses aumentam as taxas de ácido úrico sérico - AUS -, enquanto fenofibrato, amlodipina, vitamina C, alopurinol, probenecid, benzobromarona, losartan e AAS em altas doses diminuem as taxas de AUS); substâncias tóxicas como chumbo (gota saturnínica) e doenças associadas (comorbidades), como síndrome metabólica, obesidade, HA, insuficiência renal, cálculos renais, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares.<sup>3</sup>

**HIPERURICEMIA**

Os humanos são susceptíveis ao desenvolvimento de gota devido à falta da enzima uricase, a qual metaboliza o ácido úrico formando alantoina nos outros mamíferos. Esta deficiência enzimática da espécie humana parece ter surgido durante o período Mioceno (20 a 5 milhões de anos atrás) em que duas mutações ocorreram em hominídeos iniciais que tornaram o gene da uricase não-funcional. Como consequência, os seres humanos e grandes macacos têm uma concentração de ácido úrico maior, de aproximadamente 2 mg/dl, que outros mamíferos.<sup>4</sup>

As taxas de AUS detectadas por método enzimático, e que definem hiperuricemia, são de 7 mg/dl para homens e 6,5 mg/dl para mulheres. A concentração de 6,8 mg/dl de AUS define o limite de solubilidade do urato no soro e tem sido utilizado em alguns estudos como definição de hiperuricemia. Se hiperuricemia tem ou não participação causal ou patogênica, ou é simplesmente um epifenômeno que surge no curso de doenças (HA, doença renal crônica, doença cardiovascular, dislipidemia, obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica), permanece indefinido.

A alta prevalência de HA em pacientes com gota parece ser relacionada mais à obesidade que a duração da doença.<sup>5</sup> Somente 1% das variações pressóricas pode ser correlacionada com a hiperuricemia em estudo de 10.000 homens com idades de 40 anos ou mais, realizado em Israel,<sup>6</sup> o qual difere de estudos longitudinais nos quais o risco de HA no futuro correlacionou com taxas de AUS.<sup>7</sup> Os achados clínicos e epidemiológicos contrastam com os estudos experimentais em ratos Sprague-Dawley, nos quais é produzida uma hiperuricemia pela administração de oxonato, que causa inibição da atividade da uricase, em que é observada uma correlação direta entre as taxas de AUS e o desenvolvimento de hipertensão reversível com alopurinol.<sup>8</sup> Claramente, percebe-se a necessidade de novos e bem planejados estudos para elucidar esta possível associação causal entre hiperuricemia e HA.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 10, n. 2, p. 1-6, 2008

\* Professor do Depto. de Medicina - CCMB/PUC-SP

Recebido em 17/4/2008. Aceito para publicação em 26/5/2008.

Contato:

Rua Braz Laino, 181 - Jd. Emília

18.031-030 Sorocaba/SP

Tel.: (15) 3231-4740, fax: (15) 3231-1966

E-mail: gnovaes@terra.com.br

Hiperuricemia é ocorrência comum em pacientes com doença renal crônica, assim como em pacientes com gota é alta a frequência de insuficiência renal. Porém, comprovação de relação causal entre hiperuricemia e doença renal tem sido obtida apenas em modelos experimentais como a anteriormente descrita hiperuricemia induzida em ratos. O oxonato induz hiperuricemia em ratos com conseqüente hipertensão glomerular, hipertrofia e fibrose renal com HA renino-dependente, arterioloesclerose, inflamação intersticial renal e termina em esclerose, e estas alterações mostram-se independentes de deposição do cristal de monourato de sódio (MUS).<sup>8,9</sup> Embora uma nefropatia por depósito de urato no interstício renal exista e seja demonstrada na histopatologia, raramente tem conseqüências clínicas.

Evidências recentes suportam a visão de que hiperuricemia seja um importante fator de risco para cardiopatia isquêmica e outras formas de doença cardiovascular.<sup>10,11</sup> No entanto, se hiperuricemia é apenas um epifenômeno ou tem participação na patogenia da doença cardiovascular não está definido, sendo resolvido provavelmente quando da realização de grandes triagens clínicas tendo como proposta que a prevenção ou reversão da hiperuricemia modifique o curso de doenças cardiovasculares em pacientes de risco.

Hiperuricemia está associada a alterações clínicas e laboratoriais da síndrome metabólica: obesidade, hiperlipidemia e resistência à insulina. Tem sido sugerido que hiperuricemia possa ser usada como parâmetro de resistência à insulina.<sup>12</sup> A interrelação entre hiperuricemia e resistência à insulina parece ser indireta e mediada por meio de aumento dos níveis séricos de triglicérides em jejum e/ou do índice de massa corpórea.<sup>13</sup>

Até o momento, os estudos disponíveis não permitem estabelecer uma relação causal entre hiperuricemia e as doenças associadas acima descritas e, portanto, não justificam o uso de hipouricemiantes para tratamento de hiperuricemia assintomática na prática clínica.

## PATOGENIA

A inflamação na gota (artrite gotosa) é dependente da interação entre o cristal de MUS e o polimorfonuclear neutrófilo (PMN) na articulação. Na ausência de cristalização do MUS, e/ou migração de neutrófilo para o espaço articular, a crise de gota não ocorre. Crises de gota são geralmente desencadeadas por eventos específicos, como trauma, cirurgia, doenças intercorrentes, excesso de ingestão alcoólica ou drogas que alteram as taxas de AUS. Embora a supersaturação do espaço intersticial e articular com AUS seja necessário para o desenvolvimento da cristalização, outros fatores como temperatura local, hipóxia tecidual e PH local também devem estar presentes.

Uma manifestação característica da artrite induzida por cristal de MUS é o rápido acúmulo de polimorfonucleares neutrófilos na articulação (Figuras 1 e 2), o que é associado com a capacidade dos cristais de MUS de induzir a produção de mediadores inflamatórios entre os quais se incluem interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e quimiotáticos como interleucina-8 (IL-8 ou CXCL8) e oncogene relacionado ao crescimento  $\alpha$  (CXCL1).<sup>14</sup> Estudos recentes sugerem que IL-1 possa ter um papel central na inflamação da gota por meio de estímulo de fator de diferenciação mielóide 88 (MyD88)<sup>15</sup> que ativa o fator de transcrição NF $\kappa$ B; e ativação de NALP3 inflamassome,<sup>16</sup> que ativa a enzima caspase que faz a clivagem de pré-IL-1 para IL-1 com amplificação da mediação inflamatória. A inflamação induzida por MUS é reduzida drasticamente em camundongos que não tenham receptor de IL-1 (IL1-R), o que faz com que IL-1 seja considerada essencial para o desenvolvimento e amplificação da inflamação induzida por MUS *in vivo*. IL-1 induziria a expressão de moléculas de adesão como selectinas e fatores quimiotáticos como IL-8, que são essenciais para a migração de PMN ao local da inflamação.



Figura 1. Polimorfonuclear neutrófilo



Figura 2. Cristal de monourato de sódio

Mesmo na ausência de tratamento, a resposta inflamatória na crise de gota dura de sete a dez dias, sendo caracteristicamente autolimitada. Além disso, cristais de MUS podem ser visualizados na articulação assintomática de pacientes com gota.<sup>17</sup> Esses fatos implicam na existência de fatores que mantenham um estado de não-inflamação na presença de MUS e levem ao término ou uma autolimitação da inflamação vigente na crise de gota. Injeção de cristais de MUS na pele humana leva a uma reação eritematosa, com seu máximo em 24 horas e a seguir desaparece de forma espontânea.<sup>18</sup> O mesmo acontece na pele de porco, e este tem sido utilizado como modelo experimental.<sup>19</sup> Neste modelo, a reação inflamatória se inicia com a expressão de selectina, que aumenta no período de duas a seis horas em paralelo com o acúmulo de PMN, monócitos e exsudação de albumina. A seguir, o acúmulo de PMN decresce embora persista a expressão de selectina. Após oito horas da injeção de MUS, a selectina diminui sua expressão ainda que eritema e induração persistam. Ao final as manifestações de inflamação desaparecem apesar da persistência do cristal de MUS. Esses fatos sugerem que a supressão da resposta inflamatória inicia com a inibição do recrutamento celular de leucócitos pela auto-regulação da ativação endotelial, provavelmente por meio de processos endógenos de inativação do fator de transcrição gênica NFκB e outros fatores de transcrição mediados por TNFα e IL-1. Entre esses processos de auto-regulação da resposta inflamatória na gota estão as alterações de proteínas que recobrem o cristal de MUS, como apolipoproteínas B e E, o que inibe a liberação de grânulos pelos PMN.<sup>20</sup>

Participam também da auto-regulação inflamatória as melanocortinas (hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e hormônio estimulante de melanócitos α (α-MSH)), e o receptor ativado de proliferação de peroxissoma γ (PPAR-γ), que inibem a transcrição de genes pró-inflamatórios.<sup>21</sup> Os cristais de MUS presentes em articulações assintomáticas de pacientes com hiperuricemia geralmente estão presentes dentro de macrófagos e raramente em neutrófilos, o que sugere que macrófagos interagem com cristais de MUS sem causar inflamação. Dessa forma, parece que macrófagos possam ter um papel na depuração de cristais de MUS assim que formados e impedir a crise de gota. Do mesmo modo, por impedirem a inflamação permitem o acúmulo dos cristais e formação dos tofos, depósitos de cristais de MUS encontrados em pacientes com hiperuricemia de longa duração.<sup>22</sup> Posteriores análises desses componentes da auto-regulação da resposta inflamatória na gota poderão identificar futuros procedimentos terapêuticos na inflamação.

## CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de gota baseia-se na associação de crises de artrite, presença de tofos, hiperuricemia e em doença avançada na artropatia crônica e destrutiva. É por todos aceito que o diagnóstico de certeza da gota repousa na identificação do cristal de MUS no líquido sinovial e/ou no tofo. Crises de gota tipicamente afetam extremidades inferiores, tendo seu começo, primeiras crises, com frequência em articulações dos pés. Podagra se refere ao acometimento articular da 1ª metatarsofalangiana (MTF) dos pés que ocorre em algum momento em 90% dos pacientes com gota. O diagnóstico diferencial da podagra se faz com artrite séptica, trauma, artrite psoriásica e reativa. Na suspeita de artrite séptica, a artrocentese com coleta de líquido sinovial e envio para sinovioanálise com cultura e pesquisa de cristais é mandatório. Estudo radiológico tem importância em certas situações para diferenciar de calcificação, doença de depósito de pirofosfato de cálcio (pseudogota ou condrocalcinose) e necrose de osso sesamóide. Os tofos são depósitos de cristais de MUS geralmente no tecido subcutâneo, sendo cotovelo, região aquiliana, mão e pavilhão auricular os locais mais frequentes desse depósito. Em artropatia crônica da gota pode haver alterações destrutivas articulares com radiologia típica caracterizada pelas lesões em “saca-bocado”, uma erosão óssea bem definida, de borda saliente com preservação do espaço articular.

O Colégio Americano de Reumatologia, em 1977, designou um grupo de trabalho para a elaboração de critérios para a classificação de gota aguda<sup>23</sup> e estão descritos na tabela 1. A Liga Européia Contra o Reumatismo, em 2005, relatou recomendações preliminares de diagnóstico da gota<sup>24</sup> apresentadas na tabela 2.

A prevalência de gota está aumentando e grande parte desse aumento corresponde a homens e mulheres acima de 65 anos e, atualmente, alcança 7% dos homens nesta faixa etária.<sup>24</sup>

Deve-se observar que a gota no idoso apresenta-se de forma diferente da que é comumente vista no adulto jovem. Gota poliarticular é mais frequente como manifestação inicial da doença. A incidência em mulheres é maior. A distribuição articular mostra envolvimento de pequenas articulações das mãos, e tofos ocorrem precocemente no curso da doença, muitas vezes em localizações atípicas. Uso de diuréticos e insuficiência renal são mais frequentes na população idosa com gota.<sup>24</sup>

Tabela 1. Critérios preliminares para classificação de artrite aguda da gota primária (Wallace SL et al., 1977)<sup>23</sup>

A.	Presença de cristais de urato característicos no líquido articular ou
B.	Um tofo com prova de que contém cristais de urato por meio de análises químicas ou microscopia de luz polarizada ou
C.	A presença de 6 de 12 parâmetros clínicos, laboratoriais ou radiológicos listados a seguir:
1.	Mais de uma crise de artrite aguda
2.	Inflamação máxima no prazo de 24 horas
3.	Crise de artrite monoarticular
4.	Observação de eritema articular
5.	Dor ou tumefação em 1ª metatarsofalangiana
6.	Envolvimento unilateral de 1ª metatarsofalangiana
7.	Envolvimento unilateral de articulação do tarso
8.	Suspeita de tofo
9.	Hiperuricemia
10.	Tumefação articular assimétrica na radiologia
11.	Cistos subcondrais sem erosão na radiografia
12.	Cultura negativa do líquido sinovial para microorganismos durante a crise

Tabela 2. Dez recomendações para o diagnóstico de gota da Liga Européia Contra o Reumatismo<sup>24</sup>

1. Em crises de artrite, o desenvolvimento rápido de dor intensa, tumefação e sensibilidade articular que alcance seu máximo em 6 a 12 horas, especialmente com rubor articular, é altamente sugestivo de inflamação por cristal, embora não específico para gota.
2. Em apresentações típicas de gota (como em podagra recorrente com hiperuricemia), o diagnóstico clínico somente tem razoável probabilidade de certeza, mas não é definitivo sem a confirmação da presença de cristal.
3. Demonstração de cristais de MUS em líquido sinovial ou aspirado de tofo permite um diagnóstico definitivo de gota.
4. Pesquisa rotineira para cristal de MUS é recomendada para toda coleta de líquido sinovial obtida de artrite indefinida.
5. Gota e sepsis podem coexistir e quando artrite séptica é suspeita coloração de Gram e cultura de líquido sinovial devem ser realizadas, ainda que cristais de MUS sejam identificados.
6. Identificação de cristais de MUS em articulações assintomáticas pode permitir um diagnóstico definitivo em períodos intercríticos.
7. Embora seja o mais importante fator de risco para gota, taxas de ácido úrico sérico não confirmam ou excluem gota, porque muitas pessoas que têm hiperuricemia não desenvolvem gota, além das taxas de ácido úrico sérico poderem ser normais durante a crise de gota.
8. A excreção renal de ácido úrico será determinada em pacientes selecionados que tenham gota, como aqueles com história familiar de gota de início em idade precoce, início antes de 25 anos ou cálculo renal.
9. Embora radiografias sejam úteis para diagnóstico diferencial e possam mostrar alterações típicas na gota crônica, não são úteis para confirmação diagnóstica de gota aguda ou inicial.
10. Fatores de risco para gota ou doenças associadas (comorbidades) devem ser avaliadas, incluindo-se manifestações de síndrome metabólica (obesidade, hiperglicemia, hiperlipidemia e hipertensão).

## TRATAMENTO E PREVENÇÃO

As decisões terapêuticas na gota devem ser tomadas em relação às seguintes áreas: tratamento da crise de gota, tratamento da crise de gota refratária, prevenção de crises de gota, tratamento da hiperuricemia e tratamento das doenças associadas ou comorbidades.

### Tratamento da crise de gota

A droga de escolha para o tratamento da crise ou artrite aguda são os antiinflamatórios não-hormonais (AINH) utilizados em suas doses máximas por curto período de tempo, o que minimiza seus efeitos colaterais. Muitos ensaios clínico-terapêuticos sobre a eficácia de AINH foram realizados na crise de gota, porém, nenhum AINH em particular se mostrou superior em sua eficácia. AINH estão contra-indicados, ainda que por curto prazo, em pacientes com insuficiência cardíaca, insuficiência renal, história prévia de úlcera péptica, perfuração ou hemorragia digestiva, devendo ser utilizado com cuidado em pacientes fragilizados, idosos e com múltiplas doenças. No momento, é aconselhável evitar o uso de AINH do grupo dos inibidores específicos de ciclooxigenase-2 (coxibs) em pacientes com crise de gota e doença cardiovascular e/ou cerebrovascular estabelecida.

Associado ao AINH em doses plenas, um programa de repouso físico e psíquico, com afastamento do trabalho é recomendável.

### Tratamento da crise de gota refratária

Os pacientes que não respondem ao tratamento acima descrito devem ser reavaliados quanto à validade do diagnóstico de gota. Uma vez revalidado o diagnóstico, o uso de corticoesteróide sistêmico pode ser indicado, principalmente naqueles com gota poliarticular.

### Prevenção de crises de gota

A eficácia de colchicina oral na dose de 1 a 1,5 mg/dia na prevenção ou atenuação das crises de gota foi demonstrada em estudo randomizado e controlado com placebo.<sup>25</sup>

A principal ação da colchicina na gota se deve à sua capacidade de impedir a migração de PMN para o espaço articular por impedir o "rolling" de neutrófilos por inibição de selectinas, o que impede a inflamação mesmo na presença intra-articular do cristal de monourato de sódio.

### Tratamento da hiperuricemia

A meta no tratamento da hiperuricemia é alcançar uma taxa de AUS menor ou igual a 5 mg/dl. Nesses níveis de AUS, a possibilidade de crise de gota é praticamente nula. Para a diminuição do "pool" de urato plasmático e tecidual os seguintes procedimentos têm sido realizados: modificações dietéticas, drogas uricosúricas, drogas uricostáticas, combinação de uricosúrico e uricostático e drogas uricolíticas.

É importante a modificação de estilo de vida, particularmente dietético, em pacientes com gota. Recomendações incluem redução de peso, restrição alcoólica (especialmente cerveja pelo seu alto conteúdo de purina, 1g em cada 100g da bebida) e consumo limitado de alimentos ricos em purina, como molhos de carne, miúdos, anchova e sardinha.<sup>26</sup>

Entre as drogas uricosúricas, que aumentam a excreção urinária de ácido úrico, a mais eficaz é a benzobromarona, na dose oral de 50 a 100 mg/dia. Na prática clínica tem mostrado ser a única droga capaz de alcançar a

meta no tratamento de hiperuricemia em curto e médio prazos. Deve-se ter cuidado em pacientes com história de litíase renal, e se utilizada deve acompanhar aumento da ingestão hídrica e da diurese. Está contra-indicada em pacientes com insuficiência renal e/ou hepatopatia, uma vez que pode ser hepatotóxica.<sup>27</sup>

Alopurinol, uma droga uricostática, cuja ação se faz pela inibição da enzima xantina-oxidase que age em hipoxantina e xantina transformando-as em ácido úrico, foi uma das primeiras drogas no controle da hiperuricemia. Estudo comparando alopurinol (300 mg/dia) e benzobromarona (100 mg/dia) mostrou que o AUS diminuiu para 6 mg/dl em todos os pacientes em uso de benzobromarona e em 53 dos pacientes em uso de alopurinol.<sup>28</sup> Aproximadamente dois dos pacientes tomando alopurinol desenvolvem eritema alérgico que pode progredir, em pequeno percentual de pacientes, para uma dermatite exfoliativa grave.

A combinação de alopurinol e benzobromarona em pacientes com gota crônica tofácea extensa tem-se mostrado eficaz na eliminação dos tofos.

Os agentes uricolíticos são aqueles que exercem a função da uricase, enzima em que a espécie humana é deficiente, como já anteriormente descrito. A infusão de uricase purificada de *Aspergillus fumigatus* (uricozima) ou da enzima recombinante expressa em *Streptococcus mitis* (rasburicase) tem sido utilizada de maneira eficaz para a supressão da síndrome de lise tumoral em pacientes tratados com quimioterapia para neoplasias.<sup>29</sup>

### Tratamento das doenças associadas ou comorbidades

Como anteriormente relatado hiperuricemia está frequentemente associada a outras doenças (comorbidades), muitas vezes de maior gravidade que a artropatia por cristais de MUS. Modificações do estilo de vida, com maior participação de atividades físicas associadas a medidas dietéticas com manutenção de peso corporal, são fortemente recomendadas. Esforço persistente para redução de adiposidades parece contribuir de maneira significativa para a diminuição de gota e doenças associadas.<sup>30</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. National Center for Health Statistics. Vital Health Stat. 1999; 10(200).
2. 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.
3. Choi HK. Epidemiology of crystal arthropathy. Rheum Dis Clin N Am. 2006; 32:255-73.
4. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension. 2003; 41:1183-90.
5. Rapado A. Relationship between gout and arterial hypertension. Adv Exp Med Biol. 1974; 41B:451-9.
6. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, Riss E, Goldbourt U. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart disease study. Am Heart J. 1972; 84:171-82.
7. Tanigushi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk of hypertension and type 2 diabetes in Japanese men. The Osaka health study. J Hypertension. 2001; 19:1209-15.

8. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal independent mechanism. *Hypertension*. 2001; 38:1101-6.
9. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002; 282:F991-7.
10. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular, and renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33:225-34.
11. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:2688-96.
12. Vuorin-Markkola H, Yki-Jarvonen H. Hyperuricemia and insulin-resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78:25-9.
13. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Pedersen O. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population based sample of 380 young healthy caucasians. *Eur J Endocrinol*. 1998; 138:63-9.
14. Di Giovine FS, Malawista SE, Thornton E, Duff GW. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor from human blood monocytes and synovial cells: cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J Clin Invest*. 1991; 87:1375-81.
15. Chen CJ, Shi Y, Hearn A, Fitzgerald K, Golenbock D, Reed G, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006; 116:2262-71.
16. Pope RM, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:3183-8.
17. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. *Arthritis Rheum*. 1991; 34:141-5.
18. Dieppe PA, Doherty M, Papadimitriou GM. Inflammatory response to intradermal crystals in healthy volunteers and patients with rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. 1982; 2:55-8.
19. Dalbeth N, Haskard DO. Mechanism of inflammation in gout. *Rheumatology*. 2005; 44:1090-6.
20. Tenkeltaub RA, Dyer CA, Martin J, Curtiss LK. Apolipoprotein (apo) E inhibits the capacity of monosodium urate crystals to stimulate neutrophils. Characterization of intraarticular apo E and demonstration of apo E binding to urate crystals *in vivo*. *J Clin Invest*. 1991; 87:20-6.
21. Akahoshi T, Namai R, Murakami Y, Watanabe M, Matsui T, Nishimura A, et al. Rapid induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human monocytes by monosodium urate monohydrate crystals. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:231-9.
22. Lioté F, Hang-Korng E. Gout: update on some pathogenic and clinical aspects. *Rheum Dis Clin N Am*. 2006; 32:295-311.
23. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977; 20:895-900.
24. Wise CM. Crystal-associated arthritis in the elderly. *Rheum Dis Clin N Am*. 2007; 33:33-55.
25. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gout arthritis. *J Rheumatol*. 2004; 31:2429-32.
26. Nuki G. Treatment of crystal arthropathy. History and advances. *Rheum Dis Clin N Am*. 2006; 32:333-57.
27. Jansen TLT, Reinders MK, van Roon EN, Brouwers JR. Benzbromarone withdrawn from the European market: another case of 'absence of evidence is evidence of absence'? *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22:651.
28. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, García-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis*. 1998; 57:545-9.
29. Bessmertney O, Robitaille LM, Cairo MS. Rasburicase: a new approach for preventing and/or treating tumor lysis syndrome. *Curr Pharm Dês*. 2005; 11:4177-85.
30. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59:539-43.



## REVISTA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE SOROCABA

Agradecemos a colaboração da Associação dos Docentes do CCMB/PUC-SP

### Diretoria

*Enio Marcio Maia Guerra*  
*João Luiz Garcia Duarte*  
*Celeste Gomes Sardinha Oshiro*  
*José Eduardo Martinez*  
*Dirce Setsuko Tacahashi*  
*Nelson Boccato Jr.*