

GOTA ÚRICA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

GOUT AND CARDIOVASCULAR DISEASE

Gilberto Santos Novaes¹, Hudson Hübner França²

Há muito tempo, a aterogênese foi vista como uma deposição passiva do colesterol na íntima das artérias.¹ Há décadas este conceito mudou. Hoje, a aterogênese é vista como um processo ativo, uma interação diversa de células, substâncias e tecidos, com características de inflamação.^{1,2} Na inflamação aumenta o estresse oxidativo,^{3,4} com produção de radicais livres de oxigênio, altamente oxidantes.⁵ Este processo inflamatório oxidante, pode atingir a membrana endotelial, mudando suas características físico-químicas. Normalmente, a face do endotélio voltada para a luz vascular é negativa. As plaquetas também o são. Por isso não há adesão nem agregação plaquetária em situação normal.

Com a oxidação, o endotélio entra em disfunção,^{6,9} torna-se positivo, o que permite a adesão e a agregação plaquetária. Além disso, a disfunção endotelial aumenta sua permeabilidade, o que permite a passagem para a íntima de substâncias diversas, inclusive o colesterol, como, também, de células, particularmente hemácias e leucócitos.

O ácido úrico é formado pela oxidação da xantina através da xantino-oxidase.¹⁰⁻¹³ Em taxa sérica alta, o ácido úrico é reconhecido como fator de risco para doença cardiovascular. No entanto, é desconhecida a relação causal entre gota e doença vascular. Para produzir taxas altas de ácido úrico é necessária maior atividade da xantino-oxidase. Esta atividade maior, oxidante, poderia atingir outras substâncias, tecidos e células e, não apenas, a xantina. Poderia atingir o endotélio, alterando sua constituição físico-química, levando à disfunção endotelial, com suas consequências. Este seria o ponto inicial da aterogênese na gota.

A participação da xantino-oxidase na formação de espécies ativas de oxigênio, como superóxido e peroxinitrito, substâncias tóxicas ao endotélio vascular, tem sido demonstrada.^{9,10} A inibição da xantino-oxidase por meio do uso de alopurinol é vista, atualmente, como tendo papel relevante na prevenção e tratamento da disfunção endotelial em doença cardiovascular, como insuficiência cardíaca, angina e infarto do miocárdio, com modificação de seu curso evolutivo.^{4,6,8,10,12,14}

Esta visão da patogenia da doença cardiovascular na gota cria novas perspectivas para a prevenção e tratamento da aterosclerose, frequente acompanhante do paciente gotoso.^{5,14-16}

A inibição da xantino-oxidase impede a formação de espécies ativas de oxigênio e do peroxinitrito, substâncias tóxicas para o endotélio, capazes de torná-lo disfuncionante, modificando suas características físico-químicas. Assim, criam o terreno apropriado ao desenvolvimento da aterosclerose.

Trabalhos aqui revistos mostram que a inibição da xantino-oxidase pelo alopurinol melhora a função endotelial,¹² melhora a evolução da insuficiência cardíaca, retarda o aparecimento da dor anginosa, reduz o tamanho do infarto e diminui a mortalidade em coronarianos.¹⁰⁻¹⁴

O uso de uricosúricos, embora baixe a taxa plasmática de ácido úrico, não mostrou efeito benéfico no aparelho cardiovascular. A dose usada de alopurinol variou de 100 - 300 - 600 - 900 mg. A dose que pareceu mais apropriada para o uso clínico foi 300 mg a 600 mg.

Esta nova visão da doença cardiovascular no gotoso muda o conceito da aterogênese de uma simples deposição passiva de

colesterol na íntima das artérias para um processo altamente ativo de oxidação/inflamação.

REFERÊNCIAS

1. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis. From population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(Suppl.7):A33-46.
2. Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49:1740-9.
3. Heo KS, Fujiwara K, Abe J. Disturbed-flow-mediated vascular reactive oxygen species induce endothelium dysfunction. *Circ J*. 2011; 75:2722-30.
4. George J, Carr E, Davies J, Belch JJJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006; 114:2508-16.
5. George J, Struthers A. The role of urate and xanthine oxidase in vascular oxidative stress: future directions. *Ther Clin Risk Manag*. 2009; 5:799-803.
6. Higgins P, Dawson J, Lees KR, McArthur K, Quinn TJ, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther*. 2011. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x.
7. Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch JJ, Lang CC, Struthers AD. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:820-8.
8. Kelkar A, Kuo A, Frishman WH. Allopurinol as a cardiovascular drug. *Cardiol Rev*. 2011; 19:265-71.
9. Neogi T, George J, Rekhraj S, Struthers AD, Choi H, Terkeltaub RA. Are either or both hyperuricemia and xanthine oxidase directly toxic to the vasculature? *Arthritis Rheum*. 2012; 64:327-38.
10. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev*. 2006; 58(1):87-114.
11. Agarwal A, Banerjee A, Banerjee UC. Xanthine oxidoreductase: a journey from purine metabolism to cardiovascular excitation-contraction coupling. *Crit Rev Biotechnol*. 2011; 31:264-80.
12. George J, Struthers AD. The role of urate and xanthine oxidase inhibitors in cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther*. 2008; 26:59-64.
13. Riegersperger M, Covic A, Goldsmith D. Allopurinol, uric acid, and oxidative stress in cardiorenal disease. *Int Urol Nephrol*. 2011; 43:441-9.
14. Antony R, Dargie HJ. Allopurinol for chronic stable angina: old drug, new ticks? *Lancet*. 2010; 375:2126-7.
15. Goicochea M, Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5:1388-93.
16. Tousoulis D, Briasoulis A, Papageorgiou N, Tsioufis C, Tsiamis E, Toutouzas K, et al. Oxidative stress and endothelial function: therapeutic interventions. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2011; 6:103-14.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 15, n. 1, p. 213, 2013

1. Professor do Depto. de Medicina - FCMS/PUC-SP

2. Professor do Depto. de Medicina - FCMS/PUC-SP, *In memoriam*, 2012.

Recebido em 9/5/2012. Aceito para publicação em 9/5/2012.

Contato: gnovaes@terra.com.br