

---

**Ano Internacional de Combate à Dor Articular: passado, presente e futuro da artrite gotosa****Mateus Fortes Rossato \***

Este ano, a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) decretou como sendo o ano internacional para o combate da dor articular. Esta campanha se deveu ao fato de esta "categoria de dor" englobar diferentes patologias de grande incidência na população mundial. Este conjunto de doenças, agudas e crônicas, acarretam grande impacto negativo sobre a vida do paciente acometido, devido à intensa e duradoura dor, à limitação de movimentação e necessidade de mudanças no estilo de vida, e também devido ao grande impacto econômico ocasionado por faltas de trabalho e encargos relacionados aos sistemas públicos de saúde. Dentro desta classe, podemos incluir artrites de origem traumática, infecciosa e neuropática, osteoartrite e inflamações do tecido peri-articular (bursite). Além destas, outras doenças que não envolvem tecido articular e peri-articular também podem desenvolver quadros artríticos com o passar do tempo, como um efeito tardio decorrente das alterações patológicas primárias. Um exemplo deste mecanismo é a artrite desencadeada pela gota.

A Gota, primeiramente chamada de podagra, é uma doença extremamente antiga, descrita pela primeira vez por médicos egípcios em 2640 A.C. Inicialmente era descrita como uma dor exclusiva do dedão do pé (articulação metatarsofalangeal, halux). Dois mil anos mais tarde (em 500 a.C.), Hipócrates descreveu a gota como "artrite dos ricos", devido à sua associação com a ingestão excessiva de alimentos ricos em proteínas e de álcool. Já Galeno, seis séculos depois, observou a formação de nódulos duros geralmente depositados sob a pele em torno das articulações (tofos). A primeira referência a esta doença como "Gota" foi feita apenas muitos séculos depois pelo monge dominicano Randolfo de Bocking, em 1200 (Nuki e Simkin, 2006). Apenas em 1797 foi identificada a relação entre o ácido úrico circulante, a formação de tofos de cristal de urato monossódico (MSU) e o desenvolvimento da dor e inflamação.

Dois séculos depois, os pesquisadores Faires e Maccarty sintetizaram e injetaram cristal de MSU em suas próprias articulações e descreveram o desenvolvimento de uma rápida inflamação aguda, reproduzindo todas as características de uma crise aguda de gota. Conseguiram assim, comprovar a ligação do MSU com a artrite gotosa. Embora este trabalho não tenha definido o mecanismo que iniciou o processo inflamatório, demonstrou que o cristal de MSU era o fator desencadeante da artrite gotosa (Faires e Mccarty, 1962).

Hoje se sabe que a gota é uma doença metabólica caracterizada por um quadro de hiperuricemia crônica devido a um excesso na produção de ácido úrico ou uma deficiência em sua excreção. A hiperprodução de urato pode ocorrer em situações como desordens inflamatórias, intervenção farmacológica ou desordens genéticas (déficits enzimáticos no metabolismo de ácido úrico ou aumento da atividade das enzimas envolvidas na sua síntese) e excesso de ingestão alimentar. Já a hipo-excreção é geralmente causada por disfunções renais, sendo que aproximadamente 90% dos indivíduos com hiperuricemia são hipo-excretores. Os restantes 10% apresentam hiperuricemia devido à hiperprodução de ácido úrico, embora o rim excrete níveis elevados deste metabólito (Neogi, 2011). Quando a concentração máxima de ácido úrico ultrapassa os níveis de saturação no sangue (aproximadamente 6,8 mg/dl), há um aumento do risco de cristalização, sobretudo na presença de condições favoráveis, como a diminuição da temperatura corporal (explicando ataques noturnos), mudanças no pH (p.ex. cetose em pacientes durante o período pós-operatório) e nível de desidratação articular (Choi et al., 2005).

Embora exista uma variação significativa entre pacientes no desenvolvimento de gota, identificam-se três fases principais. A primeira fase é a hiperuricemia assintomática, uma anormalidade fisiológica comum fortemente associada à

gota. Surpreendentemente, a maioria das pessoas com hiperuricemia não desenvolve gota. Já a segunda fase caracteriza-se por ataques periódicos seguidos de períodos assintomáticos. Esses pacientes geralmente desenvolvem febre, calafrios, edema e dor que se estende ao longo de um período de 6 a 12 horas. A terceira fase, denominada gota tofácea crônica, geralmente se desenvolve ao longo dos anos devido à falta de tratamento durante a fase aguda ou intermitente. Os ataques seguem por diversos anos, sendo as crises cada vez mais frequentes e intensas com a formação de tofos (Richette e Bardin, 2010).

As principais classes de medicamentos utilizados na terapia inicial da gota são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e esteroidais, inibidores de fagocitose, anti-hiperuricêmicos ou inibidores da síntese de ácido úrico. Apesar desse arsenal terapêutico disponível para o tratamento da gota, observa-se que muitos destes são ineficazes e/ou apresentam toxicidade, fato que motiva pesquisas para aprofundar os conhecimentos fisiopatológicos dessa doença. (Terkeltaub, 2010).

Sabe-se que os cristais MSU possuem uma notável capacidade de estimular vários mediadores inflamatórios provenientes de células sinoviais, macrófagos e leucócitos e por isso sua precipitação provoca consideráveis danos ao tecido afetado. Assim, o MSU apresenta-se como um estímulo pró-inflamatório que pode iniciar, amplificar e sustentar uma intensa reação inflamatória (Dalbeth e Haskard, 2005). Sabe-se que o MSU em condições experimentais consegue ativar diretamente células articulares, como sinoviócitos e macrófagos, e também estimular a migração de células para a articulação afetada, como monócitos/macrófagos e neutrófilos. Uma vez ativadas, estas células liberam uma vasta gama de mediadores inflamatórios, como citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ), lipídios bioativos (prostaglandinas, principalmente PGE2) e espécies reativas. Estas respostas são complexas e diferentes elementos de reconhecimento já foram descritos para este evento. Pode-se mencionar os componentes do sistema bradicinina (receptores B1 e B2), receptores de potencial transitório do tipo Vaniloide 1 (TRPV1) e Anquirina 1 (TRPA1), receptores do tipo Toll 2 e 4 (TLR2 e TLR4), peróxido de hidrogênio e óxido nítrico (Silva et al., 2016; Trevisan et al., 2014; Hoffmeister et al., 2013; Scott et al., 2006; Liu-Bryan et al., 2005). Desta forma, as pesquisas realizadas até o momento já conseguiram identificar diversos possíveis novos alvos farmacológicos. Com isso, aumentamos o leque de futuras possibilidades de tratamentos para o alívio e resolução desta doença.

#### Referências:

- Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8 Suppl 1:S1
- Kohn NN, Hughes RE, Mccarty DJ Jr, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: the "pseudogout syndrome". II. Identification of crystals. *Ann Intern Med.* 1962 May; 56:738-45.
- Neogi T1. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med.* 2011 Feb 3;364(5):443-52.
- Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med.* 2005 Oct 4; 143(7):499-516.
- Richette P1, Bardin T. Colchicine for the treatment of gout. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Dec;11(17):2933-8
- Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Jan;6(1):30-8.
- Dalbeth N1, Haskard DO. Mechanisms of inflammation in gout. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Sep;44(9):1090-6.
- Silva CR, Oliveira SM, Hoffmeister C, Funck V, Guerra GP, Trevisan G, Tonello R, Rossato MF, Pesquero JB, Bader M, Oliveira MS, McDougall JJ, Ferreira J. The role of kinin B1 receptor and the effect of angiotensin I-converting enzyme inhibition on acute gout attacks in rodents. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan; 75(1):260-8.

- Trevisan G, Hoffmeister C, Rossato MF, Oliveira SM, Silva MA, Silva CR, Fusi C, Tonello R, Minocci D, Guerra GP, Materazzi S, Nassini R, Geppetti P, Ferreira J. TRPA1 receptor stimulation by hydrogen peroxide is critical to trigger hyperalgesia and inflammation in a model of acute gout. *Free Radic Biol Med.* 2014 Jul; 72:200-9
- Hoffmeister C1, Silva MA, Rossato MF, Trevisan G, Oliveira SM, Guerra GP, Silva CR, Ferreira J. Participation of the TRPV1 receptor in the development of acute gout attacks. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Feb; 53(2):240-9
- Scott P, Ma H, Viriyakosol S, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. Engagement of CD14 mediates the inflammatory potential of monosodium urate crystals. *J Immunol.* 2006 Nov 1; 177(9):6370-8.
- Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep; 52(9):2936-46.

---

\* Graduado em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Maria. Pós-doutorando no Depto. de Farmacologia da FMRP-USP