

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E DO TRATAMENTO DA DOR EM PACIENTES COM GOTA TOFÁCEA GRAVE USANDO CANAQUINUMABE

QUALITY OF LIFE EVALUATION AND PAIN TREATMENT IN PATIENTS WITH SEVERE THOPHACEOUS GOUT USING CANAKINUMAB

BRENNER BRANDÃO SILVA, RODOLFO AMOEDO DE CASTILHO CÂNDIDO PINTO, FERNANDO SEPÚLVEDA ESPERIDIÃO, PAULO ROBERTO MACIEL, FREDERICO BARRA DE MORAES

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a eficácia do Canakinumabe para diminuição da dor e melhora da qualidade de vida em pacientes portadores de gota tofácea. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo de uma série de casos com 6 pacientes com gota tofácea grave segundo os critérios do American College of Rheumatology. **Inclusão:** pacientes que frequentam o Serviço de Doenças Osteometabólicas, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, portadores de gota por mais de 10 anos e com dor crônica. Os dados foram coletados e registrados em planilha eletrônica (Microsoft Office – Excel), e analisados com o uso do programa SPSS – IBM, versão 24.0. Intervalo de confiança (95%); Teste Shapiro-Wilk; Teste T-student, Friedman, Escala Visual Analógica para avaliação de dor, avaliação da qualidade de vida foi realizada pelo SF-36. **RESULTADOS:** Participaram do estudo seis pacientes, sendo 83,3% (n=5) do sexo masculino. A média de idade foi 67,0 anos ($\pm 15,5$; mínima 53,0 e máxima 97); um dos participantes informou procedência de Goiânia e os demais eram de cidades vizinhas, todas no Estado de Goiás, como: Goiatuba, Hidrolândia, Inhumas, Anápolis e Trindade. Na avaliação da dor, utilizando a Escala de Visualização Analógica, foi identificada redução dos escores na medida que o tempo evoluía, sendo inicialmente encontrado o escore de 9 pontos e, ao final de 365 dias, o escore era 2,5 pontos, uma redução de 6,5 pontos, sendo média inicial/desvio padrão 9,0/1,1 e média final/desvio padrão 2,5/1,4 com ($p < 0,05$) e também pelo Teste de Friedman, por postos e amostras relacionadas. Quanto a qualidade de vida, houve melhora em todos os domínios com aumento da pontuação média do SF 36, nas avaliações subsequentes à avaliação inicial com valores de $P < 0,050$, exceto do domínio sobre aspectos emocionais. **CONCLUSÃO:** O uso do Canakinumabe 150 mg SC trimestral, por um ano, se mostrou eficaz no alívio da dor ($p < 0,05$) e na melhora da qualidade de vida pelos domínios do SF 36 com melhora significativa de pacientes portadores de gota tofácea grave ($p < 0,05$), exceto no domínio sobre aspectos emocionais, sendo recomendado o uso em pacientes com contra-indicações para outros tratamentos, principalmente relacionados à função renal prejudicada ou à cortico-resistência.

DESCRIPTORES: GOTA TOFÁCEA; MONOARTRITE; DOR ARTICULAR; QUALIDADE DE VIDA.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Evaluate the efficacy of Canakinumabe to decrease pain and improve quality of life in patients with thophaceous gout. **METHODS:** Retrospective study in a case series, 6 patients with thophaceous gout according to the criteria recommended by the American College of Rheumatology. **Inclusion:** patients who attended the service of Osteometabolic Diseases, Clinical Hospital, Goiaz Federal University, with thophaceous gout for more than 10 years, with and chronic pain. The data were collected and recorded in an electronic program (Microsoft Office Excel), and analyzed using SPSS - IBM, version 24.0. Confidence interval (95%); Shapiro-Wilk test, T-student, Friedman. Visual Analogue Scale for pain assessment and evaluation of the quality of life was held by SF-36. **RESULTS:** The study included six patients, 83.3% (n=5) of males. The mean age was 67.0 years (± 15.5 ; 53.0 minimum and maximum 97); one of the participants informed living in Goiania and the others were in neighboring cities, all in Goiaz, such as: Goiatuba, Hidrolândia, Inhumas, Anápolis and Trindade. In the assessment of pain, using the Visual Analogue Scale, score reduction was identified in the time extent evolution, initially found score 9 points, at the

INSTITUIÇÃO

Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Goiás.

end of 365 days, the score was 2.5 points, reduction of 6.5 points, with initial mean/standard deviation 9,0/1,1 and final grade/standard deviation 2,5/1,4 with ($p<0.05$), with Friedman Test. Quality of life had an improvement in all areas with increased average score on the SF 36, in subsequent evaluations the evaluation begins with values of $P<0.05$, except in the domain of emotional aspects. CONCLUSION: The use of Canaquinumabe 150 mg SC quarterly, for one year, has proven effective in relieving pain ($p<0.05$) and in improving the quality of life for the domains of the SF 36, with significant improvement of patients with severe tophaceous gout ($p<0.05$), except in the area of emotional aspects, and it is recommended for patients with contraindications to other treatments, mainly related to renal function impaired or the corticosteroid-resistance.

KEY WORDS: THOUPHACEOUS GOUT; MONOARTHRITIS; JOINT PAIN; QUALITY OF LIFE.

INTRODUÇÃO

A deposição de microcristais nas articulações e nos tecidos peri-articulares resulta em gota (monourato sódico), pseudo-gota (pirofosfato de cálcio) e a doença por hidroxapatita¹. As fases clínicas da gota podem ser divididas em hiperuricemia assintomática, artrite gotosa aguda e artrite crônica, onde hiperuricemia assintomática apresenta níveis de ácido úrico > 7 mg/dl em homens e > 6 mg/dl em mulheres¹. O ser humano é o único mamífero em que a gota se desencadeia espontaneamente, provavelmente porque a hiperuricemia só se desenvolve nele. Na maioria dos peixes, anfíbios e mamíferos não primatas, o ácido úrico proveniente do catabolismo das purinas sofre oxidação pela enzima uricase, produzindo a alantoína, um produto mais solúvel.²

A artrite gotosa primária caracteriza-se por hiperuricemia decorrente habitualmente muito mais da excreção insuficiente de ácido úrico (90% dos casos) do que de excesso de produção. Os cristais de urato podem ser depositados nas articulações, nos tecidos subcutâneos (tofós) e nos rins. A gota secundária, como a gota primária, pode ser provocada por excreção renal deficiente ou por produção excessiva de ácido úrico. A doença renal intrínseca, a terapia com diuréticos, o AAS em pequenas doses, a ciclosporina e o etanol interferem todos com a excreção renal de ácido úrico. Inanição, acidose láctica, desidratação, pré-eclâmpsia e cetoacidose diabética também podem induzir hiperuricemia.

O diagnóstico definitivo de gota é feito graças ao achado de cristais intracelulares no líquido articular examinado com um microscópio de luz polarizada compensada. Os cristais de urato, que são diagnósticos para a gota, exibem o formato de agulha e uma birrefringência fortemente negativa.¹ A crise aguda de artrite na gota nas articulações é tipicamente intermitente, sendo uma das condições mais dolorosas no ser humano³. A gota crônica tofácea geralmente se desenvolve após vários anos de gota aguda intermitente, embora tofos podem estar nas fases iniciais da doença. Além disso, fatores como a dieta⁴, estilo de vida, aumento da prevalência de obesidade e síndrome metabólica podem explicar o aumento na

incidência de gota³. Com o crescente aumento da incidência e prevalência da doença de gota⁵, e a sua frequente associação com comorbidades como: aumento da resistência periférica à insulina, diabetes mellitus, hipertensão arterial e nefropatias⁶, torna-se um desafio para os médicos encontrarem medicamentos, para as crises de artrite gotosa, em pacientes nos quais as opções de tratamento disponíveis estão restritas⁷.

No tratamento de tal doença o uso de medicação habitual para alívio da dor, nas crises de artrite gotosa, é contra-indicada, principalmente por lesões renais e no trato gastrointestinal, como no caso dos anti-inflamatórios e colchicina, ou então, não fazem mais o efeito desejado, como na cortico-resistência. Uma proposta de tratamento da dor é a utilização de anticorpos monoclonais bloqueadores da interleucina 1-B, que traz alívio da dor e melhora na qualidade de vida desses pacientes. Dessa forma o presente estudo tem como objetivo avaliar a qualidade de vida e o tratamento da dor com uso de Canaquinumabe para diminuição das crises de artrite em pacientes portadores de gota tofácea.

METODOLOGIA

Foram então avaliados 06 (seis) pacientes com gota tofácea grave de um Serviço de Doenças Osteometabólicas, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás e que concordaram com o estudo, que apresentavam gota por mais de 10 anos e que tiveram 3 ou mais crises de dor num período de 12 meses, e com contra-indicações aos métodos convencionais no tratamento de gota.

Estudo retrospectivo por revisão de prontuários, amostra de conveniência, seguindo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Foi aplicada uma dose de 150 mg de Canaquinumabe por via subcutânea(SC), de 3 em 3 meses durante um período de um ano.

Inclusão: pacientes que frequentam o Serviço de Doenças Osteometabólicas com gota por mais de 10 anos, com dor crônica, EVA ≥ 5 , com dor crônica, e contra-indicações para outros tratamentos, como clearance de creatinina abaixo de 30 mg\dl ou cortico-resistência.

Exclusão: pacientes que fazem uso de medicamentos imunobiológicos, AINES, colchicina, corticóides e/ou opióides; presença de artrite reumatóide, artrite séptica, malignidade, infecções crônicas ou recorrentes (hepatite, tuberculose, HIV, mal de Hansen).

Os dados foram coletados e registrados em planilha eletrônica (Microsoft Office – Excel), e analisados com o uso do programa SPSS – IBM, versão 24.0. As variáveis quantitativas são apresentadas com suas médias e medianas, desvios-padrão e intervalo de confiança (95%); a distribuição dessas variáveis foi testada com aplicação do teste Shapiro-Wilk; comparação de médias foram realizadas quando a distribuição identificada era paramétrica, com o teste T-student para amostras independentes e quando a distribuição não foi normal foi utilizada a mediana com aplicação do teste de variância de dois fatores de Friedman por postos de amostras relacionadas. As variáveis categóricas são apresentadas, de acordo com suas frequências, com números absolutos e proporções. Todos os testes foram aplicados considerando um nível de significância de 5%.

Foi utilizada a Escala Visual Analógica (EVA) para avaliação de dor, que consiste de uma linha reta, não numerada, indicando-se em uma extremidade a marcação de "ausência de dor", e na outra, "pior dor imaginável". A análise dessa escala foi através dos escores informados por cada participante, com variação de 0 (ausência total de dor) e 10 (nível de dor máxima suportável pelo paciente).

A avaliação da qualidade de vida foi realizada com aplicação do instrumento SF-36. Este instrumento é formado por 11 questões e analisado a partir dos seus domínios:

1. Capacidade Funcional – Questão 3
2. Limitação por aspectos físicos – Questão 4
3. Dor – Questões 7+8
4. Estado geral de Saúde – Questões 1 + 11
5. Vitalidade – Questões 9 (itens a + e + g + i)
6. Aspectos sociais – Questões 6 + 10
7. Aspectos Emocionais – Questão 5
8. Saúde Mental – Questão 9 (itens b+c+d+f+h)

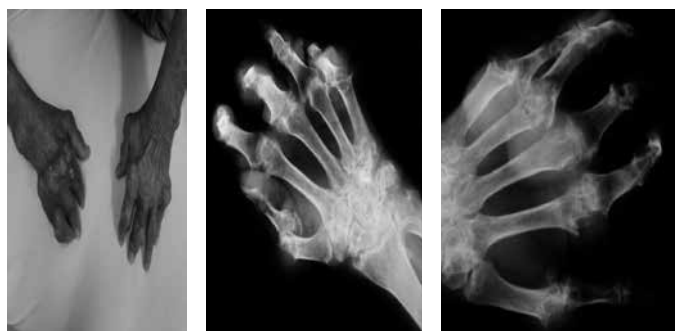


Figura 1 - Aspecto clínico de deformidade em mãos (A), aspecto radiográfico com incidências em anteroposterior (B) e oblíquo (C) da mão de paciente do estudo.



Figura 2 - Aspecto clínico de pé com deformidade pela Gota Tofácea Grave (A), aspecto radiográfico de incidências em anteroposterior (B) e perfil (C) do pé, com destruição óssea e articular.



Figura 3 - Aspecto clínico de cotovelo (A), aspecto radiográfico em incidências anteroposterior (B) e perfil (C) de cotovelo com tofo olecraniano.

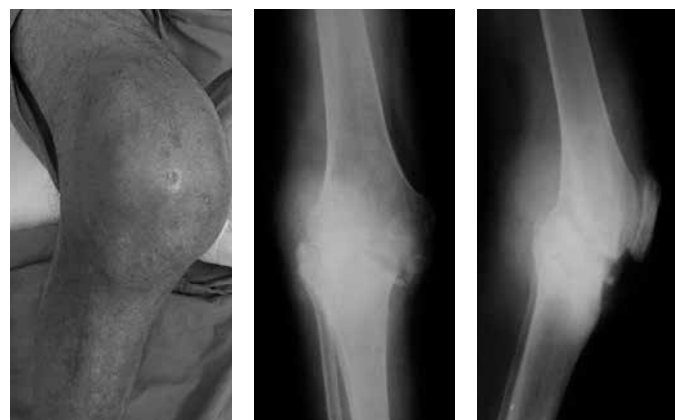


Figura 4 - Aspecto clínico de joelho (A), aspecto radiográfico de joelho nas incidências anteroposterior (B) e perfil (C) com deformidade articular em flexo.

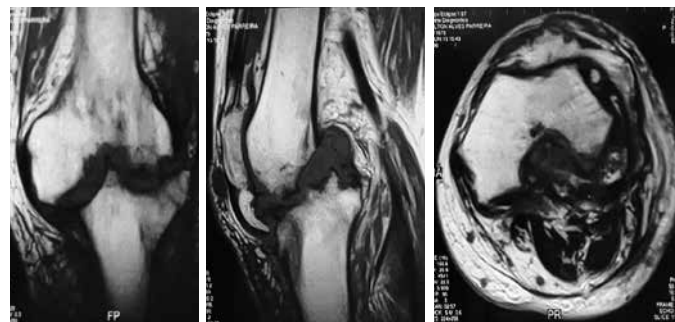


Figura 5 - Ressonância magnética de joelho em corte T1 coronal (A), sagital (B), axial (C), com destruição da articulação.

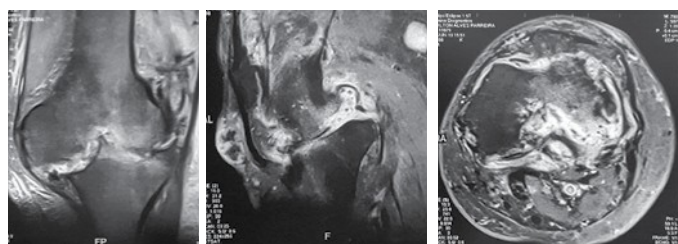


Figura 6 - Ressonância magnética de joelho em corte T2 coronal (A), sagital (B), axial (C), com destruição da articulação.

RESULTADOS

Pacientes com idade entre 53 a 97 anos de diferentes municípios do estado de Goiás, 5 do sexo masculino e 1 feminino, sendo que a amostragem do presente estudo, vai de encontro a abordagem de Foster et al.¹ de que os homens são afetados muito mais comumente pela artrite gotosa do que as mulheres. Assim como descreveu Miguel e Mediavilla⁸ de que gota é mais prevalente em homens a partir dos 40 anos e, em mulheres a partir dos 60 ou período de menopausa. A EVA inicial foi de 8 em três pacientes e nos outros três de 10, com média inicial de 9, e final de 2,5, com redução de 6,5, conforme descrito na tabela abaixo:

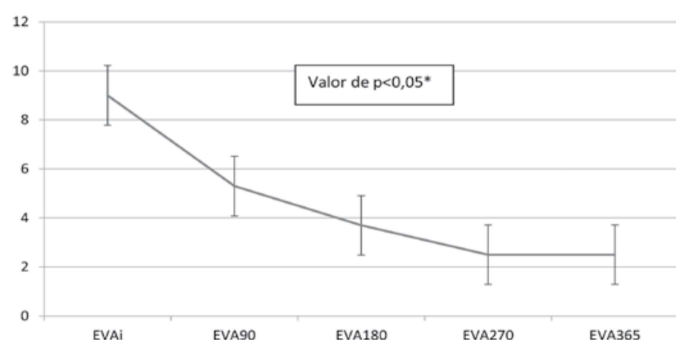


Tabela 1 - Escala de Visualização Analógica nos diferentes momentos de avaliação, inicial e trimestral, ao longo de um ano.

*Teste de Friedman por postos e amostras relacionadas

Em todos os domínios da avaliação da qualidade de vida, houve aumento da pontuação média nas avaliações subsequentes à avaliação inicial (Tabela 2).

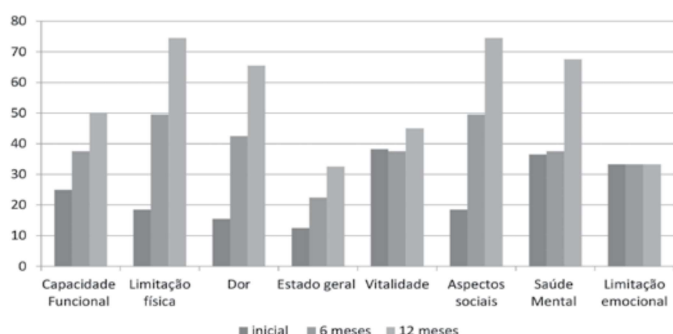


Figura 2 - Distribuição da pontuação média da avaliação de qualidade de vida (SF-36) segundo os domínios e os momentos de avaliação, inicial e semestral ao longo de um ano.

Dominios	Pontuação Média (DP)	p*
Capacidade Funcional - inicial	25,0 (27,4)	0,050
Capacidade Funcional - 6 meses	37,5 (13,7)	
Capacidade Funcional inicial - 12 meses	50,0 (---)	
Limitação por aspectos físicos- inicial	18,5 (20,3)	0,002
Limitação por aspectos físicos- 6 meses	49,5 (13,7)	
Limitação por aspectos físicos- 12 meses	74,5 (13,7)	
Dor - inicial	15,5 (17,0)	0,002
Dor - 6 meses	42,5 (10,4)	
Dor - 12 meses	65,5 (9,3)	
Estado geral de saúde - inicial	12,5 (13,7)	0,002
Estado geral de saúde - 6 meses	22,5 (8,2)	
Estado geral de saúde - 12 meses	32,5 (2,7)	
Vitalidade - inicial	38,2 (38,2)	0,030
Vitalidade - 6 meses	37,5 (8,2)	
Vitalidade - 12 meses	45,0 (11,0)	
Aspectos sociais - inicial	18,5 (20,3)	0,002
Aspectos sociais - 6 meses	49,5 (13,7)	
Aspectos sociais - 12 meses	74,5 (13,7)	
Limitação por aspectos emocionais - iniciais	33,3 (---)	---
Limitação por aspectos emocionais - 6 meses	33,3 (---)	
Limitação por aspectos emocionais - 12 meses	33,3 (---)	
Saúde mental- inicial	36,5 (9,3)	0,004
Saúde mental- 6 meses	37,5 (8,2)	
Saúde mental- 12 meses	67,5 (19,2)	

Tabela 2 - Distribuição da pontuação média da avaliação de qualidade de vida (SF-36) segundo os domínios e os momentos de avaliação.

DP - Desvio padrão; p - valor de p (significância 0,05); * Teste de variância de dois fatores de Friedman por Postos de amostras relacionadas.

DISCUSSÃO

A artrite gotosa aguda manifesta-se como um episódio súbito de dor lancinante, habitualmente em uma única articulação do pé, tornozelo ou joelho. Ocasionalmente, um início poliarticular simula a artrite reumatóide. No caso de artrite gotosa crônica, com o tempo, as crises de gota aguda ocorrem com maior frequência, os períodos assintomáticos tornam-se mais curtos e pode aparecer uma deformidade articular crônica. A produção excessiva de ácido úrico é observada nos transtornos mieloproliferativos, na anemia hemolítica, na policitemia e nas cardiopatias congênitas cianóticas¹.

O objetivo maior do tratamento da gota é aliviar a dor, evitar destruição articular, deposição de cristais de ácido úrico nos tecidos, nefrolitíase e nefropatia intersticial. No manejo farmacológico as drogas utilizadas são semelhantes às usadas no manejo da osteoartrite. Medicamentos usualmente utilizados para manejo dos quadros álgicos são os anti-inflamatórios não esteroidais, corticóides sistêmicos ou intra-articulares, e a colchicina. Mantém-se a indicação de não utilizar uricosúricos (alopurinol, por exemplo) durante crises gotosas por piorar o quadro álgico, sendo indicados após cessação das crises para profilaxia através da diminuição dos níveis séricos de ácido úrico. Todas essas medicações são eficazes para idosos, porém o manejo é delicado devido maior prevalência de comorbida-

des, polifarmácia e prejuízo da função renal ou gástrica. Além disso, há pacientes que já não respondem mais as terapias convencionais para alívio da dor, ou então apresentam contra-indicações para o uso dessas terapias.¹

Estudos têm sido realizados com intuito de propor novos tratamentos de artrite gotosa, que buscam garantir melhora do quadro, mas, também qualidade de vida de pacientes. Pacientes com quadro de artrite gotosa apresentam inflamações grave, e na fase aguda da doença, estes podem sentir dor articular intensa e incapacitante. Uma nova terapia tem sido proposta com utilização do Canaquinumabe na diminuição das dores, e segundo o estudo realizado, os resultados apontaram na amostra analisada eficácia na diminuição da dor nas crises de artrite, o que se apresenta como uma abordagem positiva e que merece atenção no cenário de pesquisa nesse sentido. A intensidade da dor foi diminuída consideravelmente de 9 para 2,5, não havendo relato de aumento de intervalo de novas crises de artrite, e isso favoreceu para melhora da qualidade de vida dos pacientes nesse período, em termos de vitalidade, capacidade funcional, estado mental e aspectos sociais. Assim a EVA após aplicação de 150 mg SC de Canaquinumabe de 3 em 3 meses por um ano apresentou melhora significativa ($p<0,05$).

Conforme pode observar com os resultados acima apresentado a gota afeta essencialmente homens adultos entre a quinta e a sexta década, entretanto a prevalência tende a aumentar com a idade. Apresenta quadro clínico relativamente variado e nos idosos, apresenta-se de forma poliarticular, com envolvimento de articulações de membros superiores, evolução clínica mais indolente, acometimento de articulações previamente atingidas por osteoartrite e associação com efeitos colaterais de medicamentos, como diuréticos tiazídicos e ácido acetilsalicílico^{3,9}. Um dos propósitos do tratamento de artrite gotosa consiste na melhora da dor, e do estado geral do paciente, visto que, qualidade de vida, hábitos alimentares e prática de atividade física são coadjuvantes para melhora do quadro clínico dos pacientes com artrite, e isso somente é possível em parte pela melhora da dor.¹¹

Referente a capacidade funcional, pode-se observar que os pacientes portadores de artrite gotosa apresentavam capacidade funcional dividida, ou seja, três apresentavam baixa capacidade funcional, e os outros três uma boa capacidade funcional, sendo que, tal amostragem pode estar correlacionada com o fator idade, ou seja, maior idade, menor capacidade funcional. Porém, o que se pode observar após aplicação do Canaquinumabe por um ano nesses pacientes é que houve melhora progressiva da capacidade funcional em seis meses, e em um ano, onde todos os pacientes apresentavam mesmo nível. Portanto o reconhecimento precoce e o tratamento

adequado dessas enfermidades são essenciais para a prevenção de deformidades e manutenção da funcionalidade e qualidade de vida destes indivíduos.

Felletet al¹² enfatizaram que a dor proveniente do quadro de artrite gotosa é normalmente de forte intensidade, comprometendo vários aspectos do paciente como funcionalidade, vitalidade, aspecto sociais e consequentemente sua qualidade de vida. Além de que, tratamento de crise aguda favorece para melhor prognóstico em crises futuras. E diante do questionário de qualidade de vida, foi observado que diante da diminuição das dores provenientes do processo inflamatório decorrente de artrite gotosa, os pacientes apresentaram melhora nesse sentido.^{8,12}

Filipini e Gracioli¹³ ressaltaram em seu estudo que pacientes acometidos por artrite gotosa, devido a dor e comprometimento das articulações, pode dificultar ao paciente o auto-cuidado, favorecendo para baixo autoestima e até mesmo dificuldade do convívio social. Isso pode desencadear até mesmo comprometimento mental, sendo fundamental novas terapias que visem diminuir tais efeitos, diante da melhora do quadro clínico do paciente.

Conforme podemos verificar diante da melhora do quadro clínico os pacientes apresentaram também melhora em termos de saúde mental, o que favorece em termos positivo diante do estudo realizado da colaboração que um tratamento eficaz pode oferecer, como no caso analisado, o tratamento com Canaquinumabe. Conforme também apontam Simon e Sherman¹⁴ de que artrite gotosa causa dor e pode reduzir de forma significativa a vitalidade, funcionalidade e a qualidade de vida das pessoas acometidas pela doença. Isso leva a concluir que através de tratamento com qualidade e sucesso é possível que paciente portador de artrite gotosa tenha uma vida normal.

Assim como analisou Schlesinger¹⁰ em estudo, tratamento de pacientes sintomáticos com crises de artrite gotosa frequentes (3 crises ou mais em 12 meses), nos quais os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e colchicina estejam contraindicados, ou não tolerados, sem resposta clínica, e quando repetidos cursos de corticóides não são apropriados ou sejam refratários (corticóide-resistentes), pode-se usar o Canaquinumabe como tratamento sintomático adjuvante em paciente de difícil controle. Há indicação nesses casos do uso de Canaquinumabe 150 mg com aplicação subcutânea (SC), como último recurso. Dois estudos em fase 3 (subgrupo) - multicêntrico realizados na Suíça, Austrália, França, Estados Unidos e Alemanha já foram realizados. A dor foi avaliada com 72 horas após a aplicação do Canaquinumabe 150mg/SC. O grupo que usou Canaquinumabe foi formado por 230 pacientes e grupo que usou Triancinolona 226. Houve melhora mais rápida da dor e melhora na prevenção de novos episódios

de crises durante 6 meses com o uso de Canaquinumabe. No entanto, efeitos adversos sérios (infecções, baixa de leucócitos e plaquetas) ocorreram em 0,8% e 3,5% com Triancinolona e Canaquinumabe respectivamente. A ocorrência de infecções foi de 20% com o uso de Canaquinumabe e de 12% no grupo com uso de Triancinolona, sendo 2% de infecções sérias no grupo do Canaquinumabe e de 1% no grupo que usou Triancinolona. O tempo de intervalo entre as doses foi de 14 dias. No grupo de Canaquinumabe 8% descontinuaram, sendo que a metade (4%) ocorreu por perda secundária, e com Triancinolona 9%, sendo que a metade (4%) foi por falta de eficácia. Nesse estudo, a duração média de acompanhamento foi de 3 a 6 meses com pacientes apresentando em torno de 83% de comorbidades. A avaliação da melhora da dor foi avaliada e comparada com o uso de Triancinolona.

Além de ser uma opção diante da resistência terapêutica que o paciente possa ter pelo método tradicional. Porém, vale ressaltar de que a toxicidade de terapia deve ser analisada individualmente em cada paciente.¹⁵

CONCLUSÃO

Dessa forma, a busca por soluções que minimizem episódios de dor e de inflamação demonstra de grande significância no tratamento de artrite gotosa, e que foi conseguido através da aplicação de 150 mg SC de Canaquinumabe de 3 em 3 meses, demonstrando assim proposta terapêutica que merece maiores estudos, visto que, pode melhorar a qualidade de vida e diminuir a dor em pacientes com gota tofácea crônica em quem não pode realizar o tratamento convencional. O uso do Canaquinumabe 150 mg SC trimestral, por um ano, se mostrou eficaz no alívio da dor e na melhora da qualidade de vida em todos os domínios do SF 36 exceto nos aspectos emocionais, de pacientes portadores de gota tofácea grave e com contraindicações para outros tratamentos, principalmente relacionados à função renal prejudicada ou à córtico-resistência.

REFERÊNCIAS

- 1-Foster C, Mistry NF, Peddi PF, Sharma S. Manual de terapêutica clínica. 33 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 918-921 2012.
- 2-Kratzer JT, Lanasa MA, Murphy MN, Cicerchi C, Graves CL, Tipton PA, Ortlund EA, Johnson RJ, Gaucher EA. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111 (10): 3763-8.
- 3-Choi, HK, Mount DB, Reginato, AM; American College of Physicians & Physiological Society. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med*, 2005; 143: 499-516.
- 4-Pinheiro GRC. Revendo a orientação dietética na gota. *Rev Bras Reumatol São Paulo*. 2008 June 48;3.
- 5-Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *Journal of Rheumatology*. 2004; 31:1582-7.
- 6-Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR, Jr., Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2005; 64: 267-72.
- 7-Neogi T. Interleukin-1 antagonism in acute gout: is targeting a single cytokine

- the answer? *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2845-2849.
- 8-Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port*. 2011; 24: 791-8.
- 9-Santos FD. Gota: uma revisão. *Revista Medica da UFPR*. Paraná. 2013, 3;1: 25-31.
- 10-Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimona A, Krammer G, Murphy V, Richard D, So AK. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov; 71(11): 1839-48.
- 11-Novacs GS. Gota. *Rev Fac Cien Med, Sorocaba*. 2008; 10; 2.
- 12-Fellet AJ, Aires Pinto EO, Barbosa LF, Afonso AF, Soares GF. Como diagnosticar e tratar gota. *Grup Editorial Moreira Júnior, RBM*, 2013. 13; 70.
- 13-Filipini DC, Gracioli MA. Artrite gotosa: um relato de caso. *Disciplinarum Scientia*. Santa Maria 2001; 2; 153-70.
- 14-Simon RR, Sherman SC. *Emergências ortopédicas*. 6 ed. São Paulo: AMGH, 2013. 320-35.
- 15-Hammer GD, McPhee SJ. *Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica*. São Paulo: AMGH, 2016. 630-655.