



Universidade do Algarve

***Fitoterapia no Tratamento da
Patologia da Gota***

Francisca Gouveia Portugal

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da:
Professora Doutora **Maria da Graça Costa Miguel**

2021



Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologias

***Fitoterapia no Tratamento
da Patologia Gota***

Francisca Gouveia Portugal

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da:
Professora Doutora **Maria da Graça Costa Miguel**

2021

Declaração de Autoria

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Francisca Gouveia Portugal

Copyright Francisca Gouveia Portugal

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Nesta fase, a uns passos do fim de mais uma etapa da minha vida, que com a ajuda de muitos foi tão prazerosa e gratificante, aproveito para expressar o meu mais profundo e sincero agradecimento.

Quero agradecer, primeiramente, aos meus pais por todo o apoio e amor incondicional que me deram durante toda a minha vida; por respeitarem as minhas escolhas acreditando sempre que eu posso conquistar e ser tudo aquilo a que me proponho, por haver sempre liberdade para sonhar e me facultarem os meios e a sabedoria necessária para a concretização; por serem o amparo e o colo para o qual sei que posso sempre voltar e por me inculcarem os valores humanos e educação de que eu tanto me orgulho, altruísmo, verdade e coragem essencialmente. Obrigada Pai e Mãe por serem o meu maior exemplo de luta e de superação neste caminho que é a vida.

Em segundo lugar, mas não menos importante, quero agradecer às minhas irmãs por serem o melhor legado que os meus pais me poderiam deixar; por me incentivarem a ser sempre a minha melhor versão, por serem o abraço reconfortante nos dias difíceis e vibrarem sempre com as minhas vitórias como se fossem vossas. Somos um amor para a vida toda!

Aos meus restantes familiares e amigos, agradeço pelo apoio igualmente incansável.

Agradeço imenso ao corpo de docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas por todo o conhecimento científico e pelos valores humanistas transmitidos ao longo deste período de cinco anos que contribuíram para o meu enriquecimento enquanto pessoa, em especial à Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel, minha orientadora, por ter aceite o convite e pelo contributo direto para a realização desta tese, por todos os conselhos, paciência, simpatia e instruções que me transmitiu ao longo da execução da dissertação. À Professora Doutora Isabel Ramalhinho agradeço toda a dedicação e acompanhamento ao longo de todo o estágio, por me inculcar o entusiasmo e sensibilidade do que é ser Farmacêutica, e por ser uma confidente e amiga que fica para a vida. À Professora Doutora Ana Grenha pelo carinho num momento difícil e por me ensinar que na ciência o empenho é proporcional ao progresso, e tal como na vida, nada singra sem amor, dedicação e verdade por aquilo que escolhemos fazer. À Professora Doutora Mónica Condinho, agradeço por personificar o exemplo de entrega absoluta, que tanto admiro, à profissão farmacêutica.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Particular do Algarve - Gambelas, bem como da Farmácia Caniné, onde tive a oportunidade de estagiar, o meu obrigada pela forma como me acolheram, pelos ensinamentos partilhados e toda a dedicação ao longo dos seis meses de estágio, que contribuíram para que de futuro me torne uma melhor Farmacêutica.

Resumo

A gota é uma doença reumática desencadeada pela resposta inflamatória à deposição e acumulação de cristais de monourato de sódio, que se pode desenvolver em indivíduos com níveis séricos elevados de ácido úrico (hiperuricémia) devido à sua superprodução ou deficiente eliminação renal e ou intestinal. Para que seja considerado gota, e não apenas hiperuricemia, exige a manifestação dos sintomas típicos da resposta inflamatória.

Nas últimas décadas é possível verificar um aumento da prevalência da gota. Atinge entre 1-4 % dos adultos em todo o mundo e em Portugal, estima-se que afete 1,6% da nossa população.

Apesar da inquestionável eficácia das alternativas terapêuticas existentes atualmente no mercado farmacêutico, a evidência científica descortinou efeitos adversos severos. Em contrapartida, a comunidade científica alega a existência de um leque diversificado de plantas com aplicação quer na prevenção quer no tratamento da gota, seja pelo seu uso empírico, seja porque a sua efetividade foi avaliada *in vitro* e/ou *in vivo*, baseando-se no seu potencial de inibição sobre a xantina oxidase (XO), na sua ação uricosúrica ou pelo seu efeito anti-inflamatório e antioxidante.

O presente trabalho que é uma revisão bibliográfica com recurso a ferramentas como a *PubMed* e a *guidelines* terapêuticas indicadas para a gota, começa pela definição, evolução histórica, classificação, epidemiologia, patogenia e manifestações clínicas desta patologia. De seguida, apresenta a terapia convencional geralmente dirigida para a gota, focando-se depois nos estudos que utilizam as plantas, quer em estudos *in vitro* quer em estudos *in vivo*, com potencial ação farmacológica nesta doença. O contributo do farmacêutico no tratamento da gota é igualmente abordado bem como a necessidade da farmacovigilância em Produtos à Base de Plantas.

Palavras-chave: Gota; Fitoterapia; Ácido úrico; Hiperuricemia.

Abstract

Gout, a rheumatic disease prompt by the inflammatory response to an accumulation of sodium monourate, can start to develop in patients with a high serum of uric acid levels (Hyperuricemia) due to your super-production or a deficient elimination by the kidneys or intestine. To be diagnosed with Gout and not just Hyperuricemia, the patient has to have the common symptoms of inflammation.

In the last decades, it is possible to verify a rise in the spread of Gout. It hits 1 to 4 percent of the adult population in the World. In Portugal, the statistics show an estimated 1,6 percent of the population.

Despite the undoubted efficiency of the alternative therapeutics currently in the pharmaceutical market, the scientific evidence showed severe side effects. On the other side, the scientific community claims the existence of a diversified range of plants that applied in the treatment and prevention of Gout, by your empirical use, and this has been tested and evaluated *in vitro* and *in vivo*, based on the inhibition of xanthine oxidase (XO), in their uricosuric action and/or by your effect antioxidant and anti-inflammatory.

This paper is a bibliographic revision that has used PubMed and therapeutic guidelines as a base, especially regarding the treatment of Gout that starts with the definition, historic evolution, classification epidemiologic, pathogenesis and clinical manifestations of this pathology. It will also show the current conventional therapy used in the treatment of Gout and it will focus on the published studies that use plants and their potential application as a treatment, these studies are *in vitro* as well *in vivo*. The contribution of the pharmacist in the treatment of gout is also addressed, as well as the need for pharmacovigilance in plant based products.

Keywords: Gout; Phytotherapy; Uric Acid; Hyperuricemia

Índice de Matérias

Agradecimentos.....	iv
Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Índice de matérias.....	vii
Índice de figuras.....	x
Índice de quadros.....	xi
Lista de Abreviaturas.....	ix
1. Introdução.....	1
2. Metodologia.....	3
3. A Patologia da Gota.....	4
3.1 Hiperuricemia versus Gota.....	4
3.2 Um Olhar Sobre a História.....	5
3.3 Epidemiologia.....	6
3.4 Fisiopatologia da Gota.....	7
3.5 Etiologia da Hiperuricemia Subjacente à Gota – Causas e Fatores de Risco.....	10
3.6 Sinais e Sintomas.....	16
3.7 Progressão da Doença Consoante as Diferentes Fases.....	17
3.8 Tratamento Farmacológico.....	18
3.8.1 Características do Tratamento Farmacológico.....	18
3.8.2 Tratamento da Gota Aguda.....	22
3.8.2.1 AINEs.....	23
3.8.2.2 ni.....	24
3.8.2.3 Costicosteroides e HACT.....	25
3.8.2.4 Antagonistas da IL-1.....	26
3.8.3 Tratamento da Gota Crónica.....	29
3.8.3.1 Inibidores da Xantina Oxidase.....	30
3.8.3.1.1 Alopurinol.....	30
3.8.3.1.2 Febuxostate.....	32
3.8.3.1.3 Topiroxostato.....	34
3.8.3.2 Fármacos Uricosúricos.....	35
3.8.3.2.1 Probenecid.....	36

3.8.3.2.2 Benzbromarona.....	37
3.8.3.3 Uricases	38
3.8.3.3.1 Pegloticase.....	38
3.8.3.3.2 Rasburicase.....	39
3.8.3.4 Fármacos em investigação com potencial para o tratamento da hiperuricemia.....	41
3.8.3.4.1 Losartan.....	41
3.8.3.4.2 Fenofibrato; Atorvastatina; Inibidores do SGLT2; Ácido ascórbico.....	41
3.8.3.4.3 Arhalofenato.....	41
3.8.3.4.4 Verinurad.....	42
3.8.3.4.5 Ulodesin.....	42
3.8.3.4.6 DHNB.....	43
4. Fitoterapia.....	43
4.1 Contextualização Histórica.....	43
4.2 A Fitoterapia na Gota.....	46
4.3 Plantas para a Gota em Portugal.....	60
4.3.1 Aloe-Vera.....	60
4.3.2 Pinheiro-Bravo.....	61
4.3.3 Gilbardeira.....	62
4.3.4 Giesteira-Comum.....	62
4.3.5 Feto-Macho.....	63
4.3.6 Prímula.....	64
4.3.7 Dente de Leão.....	65
4.3.8 Barbas de Milho.....	66
4.3.9 Betonica.....	66
4.3.10 Freixo.....	67
4.3.11 Ulmária.....	68
4.3.12 Choupo-Tremedor.....	69
4.4 Interações entre Medicamentos e Produtos á Base de Plantas.....	70
4.5 Farmacovigilância - Conceito.....	73
4.6 A Necessidade da Farmacovigilância em Produtos á Base de Plantas.....	73
5. Conclusão.....	75

6. Referências Bibliográficas.....	78
7. Anexos.....	88

Índice de Figuras

Figura 3.1 - Vias de síntese e de degradação de purinas - Esquematização das reações metabólicas que desencadeiam a formação de AU.....	11
Figura 3.2 - Transportadores transmembranares de urato.....	13
Figura 3.3 - Contexto de evolução prolongada da patologia em estudo.....	17
Figura 3.4 - Síntese do tratamento da gota aguda.....	22
Figura 3.5 - Os vários fármacos aplicados para inibir a produção de urato, promover a sua excreção renal ou aumentar o metabolismo das purinas em alantoína.....	29
Figura 4.1 - Número de espécies por família.....	47
Figura 4.2 - Parte da planta utilizada.....	48
Figura 4.3 - Tipo de solvente para a obtenção dos extratos vegetais.....	50
Figura 4.4 - Mecanismo de ação observado.....	51
Figura 4.5 - <i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f.....	60
Figura 4.6 - <i>Pinus pinaster</i>	61
Figura 4.7 - <i>Ruscus aculeatus</i>	62
Figura 4.8 - <i>Cystisus scoparius</i>	62
Figura 4.9 - <i>Dryopteris filix-mas</i>	63
Figura 4.10 - <i>Primula vulgaris</i> Hudson.....	64
Figura 4.11 - <i>Taraxacum officinale</i>	65
Figura 4.12 - <i>Zea mays</i>	66
Figura 4.13 - <i>Betonica officinalis</i>	66
Figura 4.14 - <i>Fraxinus excelsior</i>	67
Figura 4.15 - <i>Filipendula ulmaria</i>	68
Figura 4.16 - <i>Populus tremuloides</i>	69
Figura 4.17 - Possíveis interações entre produtos à base de plantas e medicamentos....	72

Índice de Quadros

Quadro 4.1 - Polifenóis provenientes da dieta e respetiva atividades anti-hiperuricemica.....	53
Quadro 4.2 - Síntese por classe dos fitoquímicos com potencial para controlar a hiperuricemia através da inibição da enzima XO.....	59

Lista de Abreviaturas

- ABCC4** membro 4 da subfamília C da cassete de ligação de ATP.
- ABCG2** membro da família 2 do transportador ABC G
- ACR** do inglês *American College of Rheumatology* (Colégio Americano de reumatologia)
- ACTH** do inglês *Adrenocorticotropic hormone* (hormona adrenocorticotrópica)
- AINEs** Anti-Inflamatórios Não Esteróides
- ALT** do inglês *Alanine Transaminase* (Transaminase de Alanina)
- AMP** do inglês *Adenosine Monophosphate* (Adenosina Monofosfato)
- APRT** do inglês *Adenine Phosphoribosyl Transferase* (Adenina Fosforibosil Transferase)
- AST** Aspartato Transaminase,
- ATP** do inglês *Adenosine Triphosphate* (Adenosina Trifosfato)
- AU** Ácido Úrico
- BUN** do inglês *Blood Urea Nitrogen* (Azoto ureico no sangue)
- CCL-2** *C-C Motif Chemokine Ligand 2*
- C-GSF** *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*
- COX** Ciclooxigenase
- CXCL-1** *C-X-C Motif Chemokine Ligand 1*
- DECT** do inglês *Dual Energy Computed Tomography* (Tomografia Computorizada de Dupla Energia)
- DM** Diabetes Mellitus
- DRC** Doença Renal Crónica
- EROS** Espécies Reativas de Oxigénio
- EULAR** do inglês *European League Against Rheumatism* (Liga Europeia contra o Reumatismo)
- GLUT9** do inglês glucose transporter 9 (Transportador de Glicose 9)
- GMP** do inglês *Guanosine Monophosphate* (Guanosina Monofosfato)
- GTP** do inglês *Guanosine Triphosphate* (Guanosina Trifosfato)
- HGPRT** do inglês *Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transferase* (Hipoxantina-Guanina Fosforibosil Transferase)
- hsCRP** do inglês *high-sensitivity C-reactive protein* (Proteína C-Reativa altamente sensível)
- HTA** Hipertensão arterial
- IL** Interleucina

- IL-1 β** Interleucina-1 beta
- IL- 8** Interleucina-8
- IMP** do inglês *Ionosine Monophosphate* (Ionosina Monofosfato)
- IRC** Insuficiência Renal Crónica
- IV** Intravenoso
- IXO** Inibidore(s) da Xantina Oxidase
- LXDH** do inglês *Liver Xanthine Dehydrogenase* (Xantina Desidrogenase Hepática)
- LXO** do inglês *Liver Xanthine Oxidase* (Xantina Oxidase Hepática)
- MCP-1** do inglês *monocyte chemoattractant protein-1* (Proteína-1 Quimiotática de Monócitos)
- MUS** Monourato de sódio
- ND** Não Disponível
- NF-kB** do inglês *Nuclear factor kappa B* (fator nuclear kappa B)
- NLRP-3** do inglês *NLR Family Pyrin Domain Containing 3*
- NPT1** cotransportador de fosfato dependente de sódio tipo 1
- OAT** do inglês *Organic anion transporter* (transportador de aniões orgânicos)
- PNP** do inglês *Purine Nucleoside Phosphorylase* (Purina Nucleósido Fosforilase)
- PO** do inglês *Potassium Oxanate* (Oxanato de Potássio)
- PPi** do inglês *Inorganic Pyrophosphate* (Pirofosfato Inorgânico)
- PPI** do inglês *Proton pump inhibitor* (inibidor da bomba de protões)
- PRPP** do inglês *Phosphoribosyl pyrophosphate* (Fosforibosil pirofosfato)
- PRPS** do inglês *Phosphoribosyl pyrophosphate synthetase* (Fosforibosil pirofosfato sintetase)
- RCM** Resumo das Características do Medicamento
- Scr** do inglês *Serum Creatinine* (Creatinina Sérica)
- SHA** Síndrome de Hipersensibilidade ao Alopurinol
- SUA** do inglês *Serum Uric Acid* (Ácido Úrico Sérico)
- SXO** do inglês *Serum Xanthine Oxidase* (Xantina Oxidase Sérica)
- TA** Tensão arterial
- TFGe** Taxa de Filtração Glomerular estimada
- TFG** Taxa de Filtração Glomerular
- TLR** do inglês *Toll-Like Receptors* (Recetores Toll-Like)
- TNF- α** do inglês *Tumor Necrosis Factor Alpha* (Fator de Necrose Tumoral Alfa)
- ULT** do inglês *Urate lowering therapy* (terapêutica hipouricemiante)
- URAT** do inglês *Urate/anion exchanger transporter* (transportador de aniões de urato 1)

US Ultrassonografia

XO Xantina Oxidase

1. Introdução

Esta dissertação foi realizada no âmbito do Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve. O tema a discutir foi selecionado tal é a sua pertinência dado que nas últimas décadas é possível verificar um aumento da prevalência da Gota, o que por sua vez está relacionado de forma direta com o envelhecimento da população ⁽¹⁾.

Atualmente, as comunidades científicas e médicas a nível mundial ainda não chegaram a um consenso no que diz respeito à definição da patologia a abordar, a gota, sendo um assunto que está em constante debate ⁽²⁾.

O que se tem vindo a afirmar é que se trata de uma das doenças reumáticas, com carácter inflamatório resultante da deposição e acumulação de cristais de ácido úrico (AU) em diversas localizações, sobretudo nas articulações, tecido subcutâneo e rim, devido ao aumento da sua concentração sérica para lá do seu ponto de saturação - hiperuricemia. A limitada solubilidade dos sais de AU orgânicos levam à precipitação de cristais de urato ⁽¹⁾⁽³⁻⁵⁾.

A deposição de cristais origina sintomatologia dependente do órgão afetado, ou seja, doença articular ou litíase renal. Na génese de um quadro clínico de hiperuricemia podem estar fatores como, excesso de produção de AU ou a sua deficiente eliminação pela via renal, ou então ambos ⁽¹⁾⁽⁴⁾.

Colocando em perspetiva a patologia, as suas causas, sintomas, a presença de outras doenças crónicas em simultâneo e, por se revelar de certo modo incapacitante a longo prazo, considera-se que o farmacêutico tem um papel na deteção de interações medicamentosas e na garantia da adesão à terapêutica, alertando para a forma correta de administração, e na indicação de medidas não farmacológicas, sustentando assim um acompanhamento e aconselhamento completo.

O mercado farmacêutico tem evoluído no sentido de colmatar os sinais e sintomas desagradáveis da gota apresentando possibilidade de tratamento. Porém, o alopurinol, febuxostate, rasburicase, colquicina, probenecid, anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e corticosteroides, apesar da inquestionável eficácia, a evidência científica também descortinou efeitos adversos severos ⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁶⁾.

Contudo, a presença de hiperuricemia não se traduz, na grande maioria dos casos, num diagnóstico de gota, o que torna complicado determinar o que deve ser medicado ⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

A comunidade científica tem vindo a estudar e a referir a existência de um leque diversificado de plantas com aplicação quer na prevenção quer no tratamento da gota, cuja efetividade e segurança tem vindo a ser avaliada. O modo de ação baseia-se no potencial de inibição sobre a xantina oxidase (XO) (enzima responsável pela conversão de xantina em AU), na sua ação uricosúrica ou pelo seu efeito anti-inflamatório e antioxidante ⁽⁸⁾⁽⁹⁾.

No tratamento da gota, o objetivo do presente trabalho visa encontrar na fitoterapia alternativas terapêuticas igualmente eficazes e, por outro lado, mais acessíveis monetariamente e, eventualmente, menos tóxicas para o organismo. O trabalho pretende igualmente estabelecer uma analogia entre a terapia convencional e a que recorre a plantas medicinais. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

2. Metodologia

Inicialmente o foco da pesquisa centrou-se na epidemiologia da doença, num segundo momento, incidiu-se no metabolismo das purinas, fisiopatologia da gota e nas *guidelines* terapêuticas às quais se recorre atualmente para orientar o tratamento desta doença. Nesse sentido no motor de busca utilizando a base de dados *PubMed*, inseriram-se as palavras-chave “*gout epidemiology*”, “*purine metabolism*” “*gout patophysiology*”, “*gout treatment guidelines*”, “*hyperuricemia*”, “*hyperuricemia treatment*”, “*gout causes*”.

Numa outra fase de pesquisa recorreu-se aos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) bem como a artigos acerca de cada fármaco, que constitui uma possibilidade de terapêutica, dando ênfase à informação relativa aos mecanismos de ação, efeitos adversos e contra-indicações a eles associadas.

De forma a cumprir o objetivo primordial desta tese, executou-se uma revisão bibliográfica no *web of science* no que diz respeito à fitoterapia, utilizando o termo “*gout*”, “*medicinal plants*”, “*review*” que pode funcionar como coadjuvante do tratamento farmacológico. Resultaram 23 artigos de revisão.

De seguida, no *google* escreveu-se “Plantas usadas em Portugal para a gota.pdf” e foram selecionados apenas os documentos da primeira página. Resultaram 34 artigos, particularmente de divulgação e algumas teses de mestrado e em que as plantas encontradas foram: *Ruscus aculeatus*, *Zea mays*, *Betonica officinalis*, *Sambucus nigra*, *Taraxacum officinale*, *Aloe-vera*, *Fraxinus excelsior*, *Pinus pinaster*, *Cystisus scoparius*, *Dryopteris filix-mas*, *Populus tremuloides*, *Filipendula ulmaria* e *Primula vulgaris*.

3. A Patologia da Gota

3.1 Hiperuricemia versus Gota

O termo hiperuricemia é atribuído a uma concentração sérica de AU superior a 7 mg/dL, uma vez que é a partir deste valor que este componente pode precipitar sob a forma de cristais, pois ultrapassa o seu ponto de saturação. Para que se atinja a hiperuricemia é necessário que se verifique um desequilíbrio entre a produção e eliminação de AU. Sabe-se que 90% dos casos são por hipoexcreção e apenas 10% por hiperprodução ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

A hiperuricemia pode ser uma condição assintomática. No entanto, níveis séricos elevados de AU não implica diretamente um diagnóstico de gota. De facto, apenas 5% das pessoas com hiperuricemia acima de 9 mg/dL desenvolvem gota ⁽⁷⁾.

A gota tornou-se a causa mais comum de artrite inflamatória. É no acréscimo dos níveis séricos de AU, também denominado por hiperuricemia, que assenta a génese da gota. Na sua patogenia está implicada a cristalização do monourato de sódio (MUS), em locais privilegiados como em áreas articular, peri-articular, tecidos subcutâneos e rim. A gota não é mais do que uma resposta inflamatória aos cristais que se formam ⁽¹⁾⁽³⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾.

Clinicamente, caracteriza-se por episódios agudos de inflamação articular, que geralmente afetam uma única articulação, a primeira metarsofalangeana, intercalados por períodos intercríticos (sem sintomas) de duração variável. Se não for tratada, geralmente progride para a formação de depósitos de urato, os tofos, nos tecidos moles bem como ataques recorrentes de artrite que podem afetar várias articulações e provocar destruição articular progressiva. Podem ocorrer outras complicações mais graves que incluem depósitos renais de AU que podem provocar insuficiência renal e a formação de cálculos renais ⁽¹⁷⁾.

Há que fazer uma correta distinção entre os conceitos de hiperuricemia com deposição e de gota propriamente dita, em que na primeira não ocorrem quaisquer manifestações clínicas, apesar da deposição de cristais visível em exames de imagiologia. A presença de hiperuricemia não implica necessariamente um diagnóstico de gota, pois esta requer não só deposição como também manifestações sintomáticas. ⁽³⁾⁽¹³⁾.

3.2 Um Olhar sobre a História

A história da gota confunde-se com a história da humanidade, visto já ser conhecida desde a antiguidade. Descrita pela primeira vez em 2640 a.C., pelos egípcios, a gota ainda é a forma mais comum de artrite inflamatória que assombra os humanos no século XXI ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾.

Foi no século *V a.C.*, que com o aparecimento de líquido nas articulações do hálux, em grande parte dos doentes, que Hipócrates, pela primeira vez a descreveu com recurso à palavra latina '*gutta*', que significa '*cair*'. Nesta época acreditava-se que a doença estava associada a um desequilíbrio de pelo menos um dos quatro humores, onde o seu excesso fluiria no sentido de uma articulação, evidenciando-se de seguida os sinais inflamatórios ⁽²⁰⁾.

Mais tarde foi atribuída a esta patologia a alcunha de "enfermidade dos patricios" ou "doença dos reis", devido à forte associação entre a classe social aristocrática dos doentes com gota e uma alimentação, ingestão álcool e estilo de vida que, pelo menos, no passado só era possível à nobreza, e aos intelectuais da Idade Média nos séculos XVII e XVIII ⁽²¹⁾.

A componente genética da doença e a hereditariedade já foi considerada no século I d.C. por Séneca, filósofo estoico e um dos mais célebres advogados, escritores e intelectuais do império romano. Já no século III d.C., Galeno foi pioneiro na descrição de tofo ⁽²⁰⁾. No entanto, só em 1679, com o aparecimento do microscópio ótico, é que foi viável a Antoni Philips van Leeuwenhoek, "o Pai da Microbiologia", empresário, cientista e um dos notáveis representantes da Idade de Ouro da ciência e tecnologia holandesa, com a sua invenção do microscópio, identificar e descrever a aparência dos cristais de um tofo de MUS e conhecê-los como sendo a causa da doença, embora a sua composição química fosse desconhecida na época ⁽²²⁾.

O famoso médico inglês e defensor da medicina hipocrática, Thomas Sydenham, foi quem, em 1683, deu a conhecer os sinais e sintomas de uma crise aguda de gota. Apenas em 1776, Scheele, um químico farmacêutico de origem sueca, descobriu o AU e em 1854 Alfred Baring Garrod, médico inglês, conseguiu demonstrar que estes doentes tinham elevados níveis de AU no sangue, através do seu famoso 'teste de fio', um método semi-quantitativo para a medição de AU no plasma ou na urina ⁽²⁰⁾.

Alguns anos mais tarde, em 1896, Huber fez a primeira descrição radiológica da gota, mas a presença de cristais de MUS no líquido intra-articular (sinovial) só foi demonstrada no século XX, confirmando o seu papel patogénico da doença ⁽²⁰⁾.

Quanto ao tratamento embora haja evidências de que a colquicina, um alcalóide derivado do cólquico ou cólchico (*Colchicum autumnale* L.), tenha sido usado como um poderoso purgante na Grécia antiga há mais de 2.000 anos, a utilização como um tratamento seletivo e específico para a gota é atribuído ao médico cristão bizantino Alexandre de Tralles no século VI d.C. Já os agentes uricosúricos foram usados pela primeira vez no final do século XIX⁽²³⁾.

O progresso mais importante ao nível do tratamento da hiperuricemia foi o desenvolvimento de inibidores da XO, como o alopurinol, que são eficazes na redução dos níveis plasmáticos e urinários de AU e mostraram ser capazes de reverter o desenvolvimento de depósitos tofáceos. Foi assim que George Hitchings e Gertrude Elion, químicos pioneiros no desenho racional de fármacos, conquistaram o prémio Nobel de medicina em 1988 pelo seu trabalho no desenvolvimento de alopurinol⁽²⁴⁾.

3.3 Epidemiologia

Os relatórios recentes acerca quer da prevalência quer da incidência da gota variam amplamente consoante a população em estudo e os métodos aplicados. Contudo afirma-se que a prevalência se situa entre <1% a 6,8% e a incidência entre 0,58–2,89 por cada 1.000 pessoas-ano⁽²⁵⁾.

Nas últimas décadas, assistiu-se a um aumento acentuado quer da incidência quer da prevalência da gota. A prevalência da gota varia entre 1–4% em todo o mundo e a incidência varia de 0,1 a 0,3%. A incidência e prevalência da gota aumentam em cada década de vida, com a prevalência a aumentar para valores entre 11 e 13% e incidência para 0,4% em pessoas com mais de 80 anos. A gota é a artrite inflamatória mais comum em adultos, 3 a 4 vezes mais comum do que a artrite reumatóide⁽²⁶⁾.

Atinge mais de 1% dos adultos em todo o mundo, causando-lhes incapacidades, tantas vezes, irreversíveis. A prevalência desta patologia está relacionada com o grau de desenvolvimento do país. É mais prevalente nos países desenvolvidos. Em Portugal, a prevalência situa-se entre os 1 e 1,6%⁽¹⁶⁾⁽²⁷⁾.

Prevalece no sexo masculino (3 a 10 homens por cada mulher afetada), em idades mais avançadas bem como em determinados grupos étnicos. Apenas 5 a 17% dos doentes são do sexo feminino, aparecendo mais frequentemente após a menopausa. É raro em mulheres antes da menopausa devido ao efeito uricosúrico do estrogénio. Esta condição clínica ocorre geralmente a partir dos 40 anos no sexo masculino e dos 60 no sexo feminino ⁽¹⁾⁽²⁶⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾.

Há uma maior propensão para o desenvolvimento desta patologia em indivíduos que possuem os seguintes fatores de risco: idade, obesidade, dieta e comorbidades. Atualmente já se sabe que o historial de gota está intimamente relacionado com o avançar da idade e, portanto, com a incidência de determinadas patologias, como obesidade, síndrome metabólica, diabetes *mellitus* (DM) tipo 2 e doença renal crónica (DRC) de estágio 3 e hipertensão arterial (HTA). Também os diuréticos tiazídicos são fármacos cuja capacidade para produzir crises de gota já é conhecida ⁽¹⁶⁾⁽²⁸⁾⁽³⁰⁻³²⁾.

Por outro lado, conhece-se um risco aumentado de doença cardiovascular, (DRC), disfunção erétil, fibrilhação atrial, apneia obstrutiva do sono, osteoporose e tromboembolismo venoso em indivíduos com gota ⁽²⁵⁾.

A maioria dos indivíduos com hiperuricemia não desenvolve gota; cerca de 7 % da população adulta apresenta hiperuricemia mas, apenas cerca de um por cento desenvolve a doença ⁽¹⁾.

Fazendo uma analogia entre os doentes não tratados e os tratados com recurso a terapêutica hipouricemiante foi possível constatar que na ausência de tratamento, 62% sofre uma recidiva num ano e 81% sofre uma recidiva num período de tempo de 5 anos. Pelos argumentos apresentados pode afirmar-se que o recurso à terapêutica é extremamente relevante no que concerne ao bem-estar dos doentes, reduzindo a frequência das crises e de igual modo a formação de tofos gotosos ⁽³³⁾.

3.4 A Fisiopatologia da Gota

Uma concentração de AU superior a 7 mg/dl ou 6 mg/dl, em homens e mulheres, respetivamente, é o que se denomina por hiperuricemia. O ponto de saturação do AU situa-se entre 6,4 e 6,8 mg/dl. Quando os valores excedem estes limites ocorre a sua deposição sob a forma de cristais, fenómeno este tão característico da gota. Contudo, o valor a partir do qual se

considera imprescindível atuar com o objetivo de minimizar a concentração de AU é 6 mg/dl (3)(15)(34)(35).

Os elevados níveis de AU de forma permanente - hiperuricemia, é uma condição necessária mas não é suficiente para que, por si só, se desenvolva Gota, pois embora favoreça a formação de cristais de AU, é exigida a presença de fatores adicionais, aos quais se reconhece a capacidade para desencadear a doença. O risco de cristalização aumenta consideravelmente sobretudo na presença de condições favoráveis, como a diminuição da temperatura local ou do pH. Como em algumas articulações com uma localização específica onde a temperatura corporal é consideravelmente inferior à generalidade do organismo humano, a solubilidade de AU no sangue fica comprometida enquanto circula nesses locais, originando a sua deposição sob a forma de cristais no líquido sinovial (3)(14)(15)(34-37).

Uma vez formados os cristais de AU é desencadeada uma resposta inflamatória aguda por parte do sistema imunitário inato, que representa a primeira linha de defesa do organismo humano, mediada principalmente por macrófagos e neutrófilos (38)(39).

Nos locais onde ocorre a deposição, os macrófagos reconhecem os cristais como "corpos estranhos" através dos *toll-like receptors (TLR)* Toll-2 e Toll-4, e por isso ocorre a sua subsequente fagocitose. Uma vez dentro dos macrófagos, os cristais desestabilizam os fagolisossomas, libertando-se enzimas proteolíticas, geram-se espécies reativas de oxigénio (EROs), e ocorre a diminuição do K⁺ citoplasmático, induzindo desta forma a inflamação através da ativação do inflamassoma do macrófago, o *NLR Family Pyrin Domain Containing 3 (NLRP-3)*, complexo multiproteico citosólico associado à imunidade inata, que desencadeia a secreção de interleucina-1 beta (IL-1 β), promovendo um estado pró-inflamatório (14)(12)(38)(39). A ativação do inflamassoma NALP-3 é fundamental para a inflamação induzida por cristais de MSU, pois os macrófagos deficientes no inflamassoma NALP-3 não geram uma resposta inflamatória aos cristais de MSU (38).

A IL-1 β , favorece a libertação de mais citocinas pró-inflamatórias, como *C-X-C Motif Chemokine Ligand 1 (CXCL-1)*, *Interleucina-8 (IL-8)*, *Granulocyte Colony-Stimulating Factor (C-GSF)* que são secretadas pelos sinoviócitos e pelo endotélio do tecido afetado, promovendo a quimiotaxia, sobrevivência e proliferação de neutrófilos. Paralelamente, outras quimiocinas, como *C-C Motif Chemokine Ligand 2 (CCL-2)*, recrutam macrófagos e monócitos adicionais, o que resulta na secreção de *tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)* (em Língua Portuguesa, fator

de necrose tumoral alfa (FNT- α) e mais IL-1 β promovendo a fagocitose pelos neutrófilos (14)(12)(38).

Conforme supracitado ocorre então este processo, que envolve mediadores químicos, designado de quimiotaxia, que origina uma série de reações das células do organismo aos estímulos químicos, tais como o aumento quer da dilatação dos vasos sanguíneos quer da permeabilidade vascular, ativação do complemento, apresentação no local dos neutrófilos, macrófagos responsáveis pela fagocitose dos cristais de urato, libertando-se enzimas proteolíticas no citoplasma. Em simultâneo, são libertadas quimiocinas, EROs, prostaglandina-E2 e enzimas lisossomais (14)(38).

Ao surgir no local a IL-1 β origina os sinais inflamatórios intensos típicos que definem as situações agudas da gota como: edema, dor intensa, perda de função, rubor e calor. A conclusão do processo inflamatório dá-se com a destruição dos neutrófilos poucos dias após a transformação de sinoviócitos em macrófagos e, portanto, é daí que advém o cariz circunscrito das crises de gota. O ataque agudo geralmente resolve-se espontaneamente devido a uma mudança no padrão de produção de citocinas pró-inflamatórias a anti-inflamatórias (12)(40). Não obstante, viabiliza a deposição ininterrupta de AU e a conceção de tofos gotosos sem que seja perceptível a dor vulgarmente associada à fase aguda que, quando sentida, constitui um sinal de alerta (34-37).

Quanto à sua origem, esta patologia pode classificar-se como primária, quando se desconhece a causa e está interligada a fatores genéticos, designa-se por isso de gota idiopática; e como secundária, se associada a situações como HTA, obesidade, alcoolismo e insuficiência renal crónica (IRC) (41).

Existem vários tipos de gota, entre eles a aguda, intercrítica e crónica, Quando no período de tempo entre crises agudas o doente é assintomático, designa-se por gota intercrítica (3)(35).

Apesar de menos comuns, os tofos (depósitos de urato) são uma complicação tardia da hiperuricemia. Geralmente desenvolvem-se passados 10 anos do primeiro ataque agudo de gota. Os locais mais comuns desses depósitos tofáceos em indivíduos com artrite gotosa crónica são o dedo grande do pé, a hélice da orelha, a bursa do olecrano (cotovelo), o tendão de Aquiles, os joelhos, os punhos e as mãos (3)(15)(33).

3.5 Etiologia da Hiperuricemia subjacente à Gota: Causas e Fatores de Risco

Nos humanos, o AU é o produto final do metabolismo e degradação dos nucleótidos purínicos, adenina e guanina, que compõem quer as células do nosso organismo quer a maioria dos produtos alimentares que consumimos. Para além disso, o AU é um subproduto do metabolismo dos aminoácidos no intestino e no fígado ⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾. Como este componente não serve a nenhum propósito fisiológico conhecido é, por isso, considerado um resíduo. As purinas a partir das quais o AU é produzido podem advir de diversas fontes. Podem resultar da dieta; da conversão do ácido nucleico que constitui os tecidos em nucleotídeos de purina; e como consequência da síntese de novas bases púricas ⁽¹⁵⁾⁽⁴⁰⁾.

Os níveis de urato dependem do equilíbrio dinâmico entre a ingestão de alimentos ricos em purinas, a síntese de urato pelo organismo, a excreção de urato pela urina ou pelo trato gastrointestinal ⁽⁴²⁾.

Um metabolismo saudável elimina cerca de 10% do AU presente no organismo, que corresponde ao excedente da produção diária onde 66% (2/3) são excretados via urina (sistema renal) e o remanescente, 33%, através dos intestinos (sistema digestivo) ⁽¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴⁴⁾. Por analogia com a maioria das espécies de mamíferos, devido a uma mutação missense (troca de um único nucleótido num codão e por isso este codifica para um aminoácido distinto), no gene da uricase há 10- 20 milhões de anos, o ser humano não possui urato oxidase, também denominada de uricase, para metabolizar o AU em alantoína, um composto mais solúvel e facilmente excretado e, portanto, os níveis de urato são elevados o que torna viável o desenvolvimento de gota (Figura 3.1) ⁽³⁸⁾. De igual modo, o *stress* oxidativo pode culminar na formação de alantoína, minorando assim a concentração de uratos ⁽³⁴⁾.

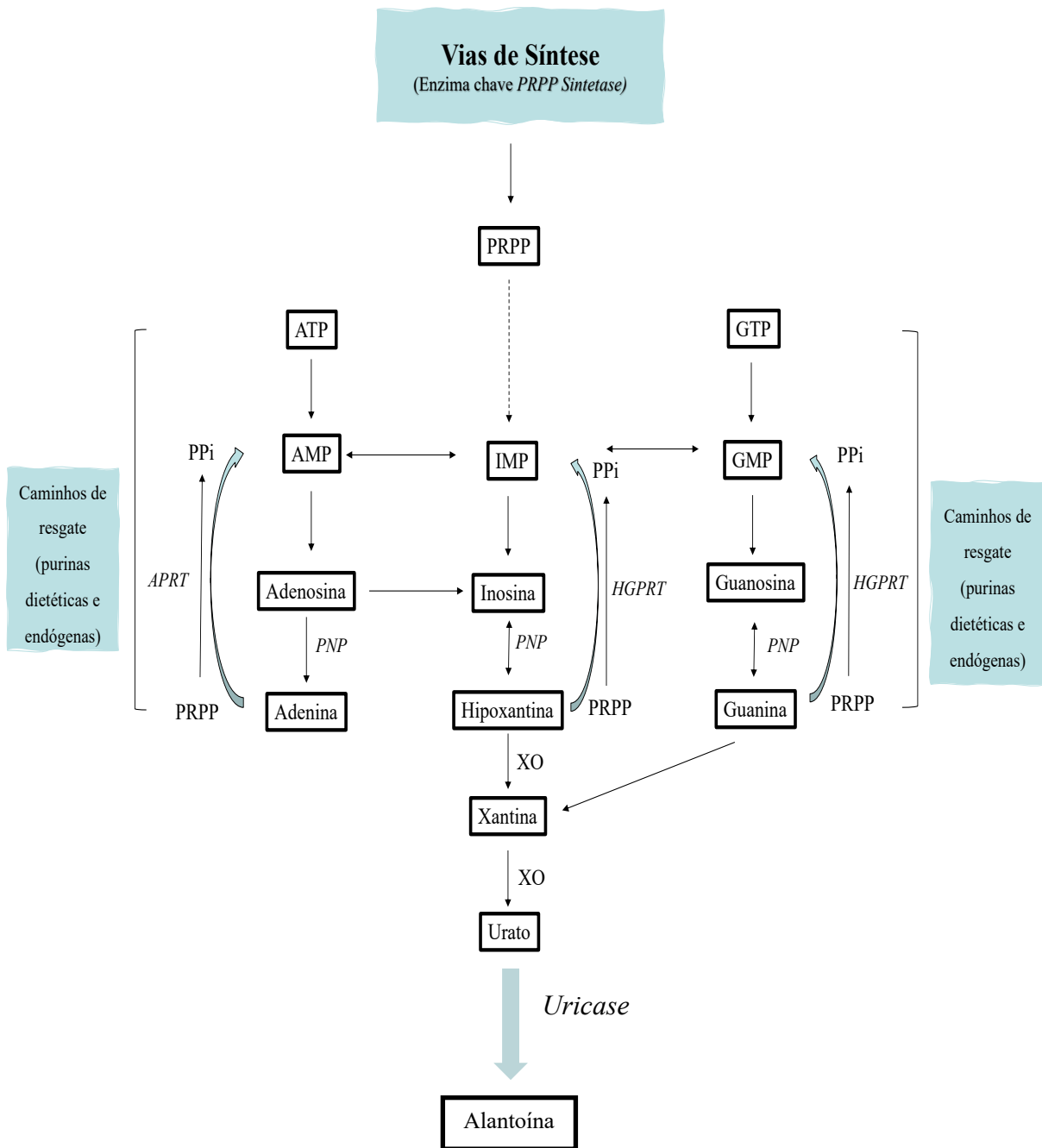


Figura 3.1 - Vias de síntese e de degradação de purinas - Esquematização das reações metabólicas que desencadeiam a formação de AU. (Adaptado de (5)).

AMP: adenosina monofosfato, APRT: adenina fosforibosil transferase, ATP: adenosina trifosfato, GMP: guanosina monofosfato, GTP: guanosina trifosfato, HGPRT: hipoxantina-guanina fosforibosil transferase, IMP: inosina monofosfato, PNP: purina nucleósido fosforilase, PPi: pirofosfato inorgânico, PRPP: fosforibosilpirofosfato, XO: xantina oxidase;

As causas da ocorrência de gota prendem-se com o excesso de produção de AU bem como com a eliminação deficiente deste composto devido principalmente à maior ou menor insuficiência renal. Os uratos são eliminados preferencialmente pela via renal. Logo há uma clara dependência entre a função renal e a eliminação de AU. Afirma-se que mais de 90% dos casos de hiperuricemia assentam num sistema renal deficiente. Por esta razão, a ciência faz uma forte associação entre o desenvolvimento de hiperuricemia e a presença de DRC ⁽¹²⁾⁽³⁴⁾⁽⁴⁰⁾.

A eliminação limitada deste componente está associada aos danos renais, fazendo com que a sua concentração sérica aumente, o que leva à deposição de cristais de MUS no espaço intra e ou peri-articular ⁽³⁰⁾⁽¹⁵⁾⁽³⁴⁾.

O aumento da reabsorção ou diminuição da secreção de AU nos túbulos renais proximais resulta numa diminuição na taxa de excreção de AU. A regulação das enzimas é responsável pela degradação e produção do AU. Existem múltiplas proteínas de transporte de AU que são expressos na membrana apical das células do túbulo proximal do rim que são cruciais no controlo da hiperuricemia. A superprodução de urato no fígado e a sua subexcreção pelo intestino podem desencadear hiperuricemia ⁽⁴²⁾.

A hipoexcreção ou hiperprodução de AU (Figura 3.2) podem ser o efeito quer de uma causa primária e/ou secundária. Como causas primárias de hipoexcreção é importante destacar a implicação dos fatores genéticos ⁽⁴⁾. Os genes *SLC22A* codificam os transportadores de reabsorção de urato, como o transportador de AU 1 (URAT-1), e os transportadores de aniões orgânicos 4 e 10 (OAT-4 e OAT-10); o gene *SLC2A9* codifica o transportador de glicose tipo 9 (GLUT9) e os genes *SLC17A1* codificam os transportadores secretores OAT-1, OAT-2 e OAT-3. O membro da família 2 do transportador ABC G, (ABCG2), um transportador secretor que assume, ao nível do intestino, particular importância, uma vez que as suas variantes genéticas inibem a excreção de urato e promovem a subexcreção. No entanto, a subexcreção ocorre principalmente nos túbulos renais proximais ⁽¹⁴⁾⁽⁴⁴⁾.

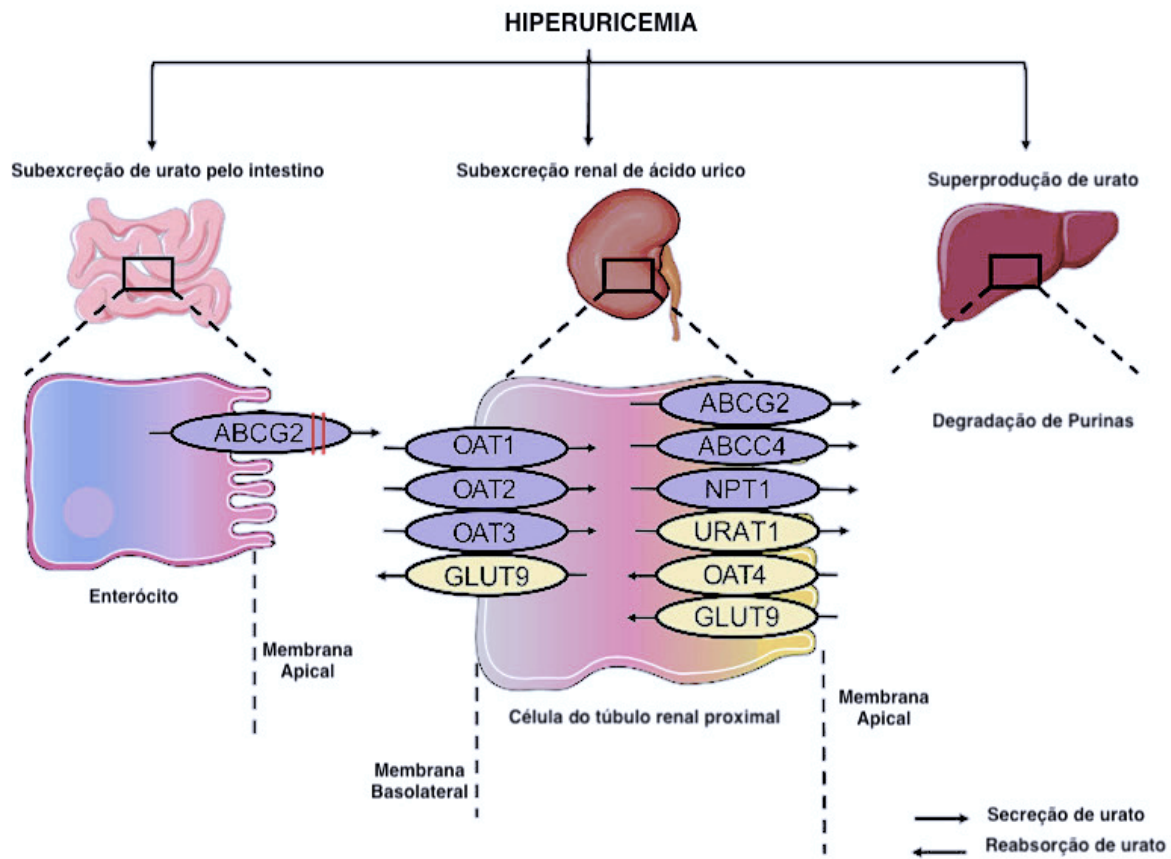


Figura 3.2 - Transportadores transmembranares de urato (Adaptado de (42)).

ABCC4: membro 4 da subfamília C da cassete de ligação de ATP, ABCG2: membro da família 2 do transportador ABC G, GLUT9: transportador de glicose tipo 9, NPT1: cotransportador de fosfato dependente de sódio tipo 1, OAT: transportador de aniões orgânicos, URAT1: transportador de aniões de urato 1;

A síndrome metabólica é uma das causas secundárias responsáveis pela hipoxcreção renal de AU. O recurso aos diuréticos tiazídicos como anti-hipertensores provocam a perda de água, depleção de volume sanguíneo e aumento da reabsorção tubular de uratos. Para além desta classe de fármacos, existem outros, com capacidade para limitar a excreção renal, como o ácido nicotínico, salicilatos, tacrolimus, pirazinamida, etambutol, levodopa, ciclosporina, bloqueadores beta, bloqueadores do recetor da angiotensina II, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, ritonavir e os citotóxicos, por essa razão não devem constituir uma possibilidade terapêutica em doentes que apresentem outras patologias em simultâneo com gota (14)(15)(30)(40).

Cerca de 10% dos casos de hiperuricemia ocorrem devido à superprodução de AU. Essa superprodução geralmente é acompanhada por aumento da excreção renal e maior incidência de nefrolitíase ⁽⁴⁰⁾. A superprodução de AU também se pode classificar em causas primárias (aumento da síntese de AU) e causas secundárias (aumento do catabolismo das purinas). Como causas primárias, destacam-se as irregularidades nos sistemas enzimáticos responsáveis pelo metabolismo das purinas que podem resultar na superprodução de AU. Um aumento na atividade da fosforribosilpirofosfato (PRPP) sintetase leva a um aumento da concentração de PRPP, um fator determinante da síntese de purinas e, portanto, da produção de AU. Por outro lado, a deficiência de hipoxantina-guanina fosforribosil transferase (HGPRT), responsável pela conversão de guanina em ácido guanílico e hipoxantina em ácido inosínico, também pode resultar em superprodução de AU. A ausência completa de HGPRT resulta na síndrome de Lesch-Nyhan na infância, caracterizada por coreoatetose, espasticidade, deficiência intelectual e produção excessiva de AU ⁽¹⁵⁾⁽⁴⁰⁾. Outras causas primárias menos frequentes são a glicogenose tipo I, doença cística medular tipo II e nefropatia familiar juvenil hiperuricêmica ⁽¹²⁾⁽⁴⁰⁾.

No entanto, o mais frequente é a hiperprodução secundária. A gota pode manifestar-se devido a neoplasias hematológicas (doenças mieloproliferativas ou linfoproliferativas, anemias hemolíticas, policitemia vera, hemoglobinopatias), que se distinguem pela exagerada degradação celular e, como tal, dos ácidos nucleicos que as constituem. Os ácidos nucleicos são moléculas que, na sua composição química, apresentam bases purínicas que, como já mencionado, estão na origem do ácido úrico. Além disso, a terapêutica citotóxica que pertence ao arsenal terapêutico destas patologias acentua a hiperuricemia ⁽¹⁵⁾. Para além destas, existem outros fatores que podem estar na base da hiperprodução de AU, tais como psoríase extensa e o consumo excessivo de álcool, uma vez que aumentam a formação e o catabolismo de ATP ⁽⁴⁰⁾.

Atualmente já há a noção de que a etiopatogénese da gota, assenta no desenvolvimento de hiperuricemia, e portanto esta é reconhecida como uma das principais etapas intermediárias. No entanto, sabe-se que a hiperuricemia é muito mais frequente do que a gota, o que implica a presença de fatores adicionais que justifiquem o risco aumentado da progressão desta para gota. A grande maioria das pessoas com hiperuricemia não tem gota ⁽⁵⁾.

Existem fatores de risco, intimamente associados à prevalência de hiperuricemia, que podem ser alvo de intervenção, e por isso designam-se por modificáveis. Contudo, existem outros inalteráveis, tais como a idade, o género, a etnicidade e a genética ⁽⁷⁾⁽¹⁴⁾.

De entre os fatores de risco modificáveis é de salientar o recurso a uma dieta baseada em alimentos com alto teor de bases púricas, como as carnes vermelhas e ou vísceras de animais; o marisco; algumas bebidas alcoólicas fermentadas ou açucaradas ricas em frutose, sobretudo a cerveja e os refrigerantes, respetivamente. Contudo, existem informações limitadas sobre o conteúdo exato das purinas contidas nos alimentos, principalmente porque vários fatores, como procedimentos de processamento de alimentos, podem afetar o seu conteúdo. Do mesmo modo, existem estudos que alertam para o consumo de frutose uma vez que, durante o metabolismo da frutose, a hidrólise do trifosfato de adenosina (ATP) pode gerar difosfato de adenosina (ADP) e monofosfato de adenosina (AMP), e este último pode estimular o aumento das concentrações de AU sérico e levar à hiperuricemia. Além disso, a ingestão de frutose pode contribuir para a biossíntese de AU a partir de precursores de aminoácidos⁽⁴²⁾.

Para contrariar a hiperuricemia é igualmente aconselhável reduzir o consumo de alimentos de origem animal com alto teor de proteína, e assim diminuir os níveis de AU plasmático. É igualmente importante nomear a obesidade; HTA; hipercolesterolemia; a resistência à insulina e o hipotiroidismo que constituem as síndromes metabólicas que podem estar na origem da gota. Além destas, tem sido descrita uma forte associação entre as patologias renais e cardiovasculares e a gota⁽³²⁾⁽³³⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾.

Por outro lado, os níveis séricos de AU elevados mostraram aumentar o risco de desenvolver doença cardiovascular, DM tipo 2 e DRC na população em geral. No caso particular dos idosos, risco de desenvolver síndrome metabólica⁽⁴³⁾.

Por outro lado, reconhece-se a estreita relação que existe entre o recurso aos anti-hipertensores, tais como os diuréticos tiazídicos; aos imunossuppressores, como o tacrolímus ou a ciclosporina; a aspirina, entre outros e o desenvolvimento de gota. A monitorização da tensão arterial (TA) é importante no controlo da gota, uma vez que a HTA eleva a reabsorção de uratos, desencadeando a hiperuricemia que precede a gota. Do mesmo modo, a recorrência aos diuréticos, como uma possibilidade de terapêutica anti-hipertensora, que originam a perda de água e a redução do volume sanguíneo, ocasionam uma maior reabsorção quer de sódio quer de urato. Por essa razão, a utilização de diuréticos no tratamento da HTA é absolutamente contraindicada em doentes com gota⁽³⁰⁾.

Em contrapartida, os níveis elevados de AU associados aos seus efeitos imunológicos pró-inflamatórios pode não só contribuir para a lesão microvascular, mas também conduzir ao aumento da TA⁽⁴²⁾.

Na base das crises agudas podem estar situações de *stress*, trauma, cirurgia ou até mesmo o início da terapêutica redutora de urato sérico ⁽⁴⁵⁾.

Recentemente, descobriu-se que a sobrecarga de ferro pode aumentar os níveis séricos de AU, indicando uma conexão causal entre hiperferritinemia e hiperuricemia ⁽⁴²⁾.

De modo a alcançar objetivo principal, que consiste na redução da frequência e da gravidade das crises, é necessário a adoção de medidas de prevenção eficazes, que passam pela adesão à terapêutica bem como minimizar os fatores de risco supracitados ⁽³³⁾.

3.6 Sinais e Sintomas

Quando o aumento da concentração sérica de AU ultrapassa o seu ponto de saturação, dá-se a sua deposição sob a forma de cristais nos tecidos, essencialmente ao nível das articulações, o que conseqüentemente provoca uma resposta inflamatória típica por parte do organismo, que se caracteriza por edema, rubor, dor, aumento da temperatura local e sensibilidade intensa ao toque nas articulações afetadas ⁽⁴⁷⁾.

Inicialmente, a crise aguda de gota é em 90% das vezes tipicamente monoarticular, afetando mais frequentemente a primeira articulação metatarsofalangiana, onde ocorrem cerca de 50% das crises e, em seguida, por ordem de frequência, podem acontecer no dorso do pé, nos tornozelos, calcanhares, joelhos, punhos, dedos e cotovelos ⁽²⁹⁾.

Pela sua dicotomia, a gota pode assumir a sua forma aguda ou crónica. Quando aguda, a natureza das crises é súbita e autolimitada, atinge a intensidade máxima após algumas horas e desaparece ao fim de alguns dias ou semanas sem qualquer tipo de tratamento. apresentando uma duração média de 7 a 10 dias. Os ataques geralmente anunciam-se durante a noite, onde o indivíduo acorda com uma dor excruciante ⁽¹⁴⁾⁽⁴⁰⁾.

Quando crónica, ocorre a deposição de agregados de cristais intra- ou periarticulares, os tofos, com progressiva destruição articular. Estes são facilmente detetáveis a olho nu ⁽⁴⁸⁾.

Sintomas como febre e leucocitose são comuns, em casos de poliartrite ou quando estão envolvidas grandes articulações, devido à intensidade dos períodos de crise, sendo um sinal de inflamação sistémica ⁽¹⁵⁾.

3.7 Progressão da Doença Consoante as Diferentes Fases

Como seria de esperar, na ausência de qualquer tratamento que viabilize a sua eliminação, a deposição de AU sob a forma de cristais acentua de forma progressiva ao nível das articulações, o que inicialmente se traduz em sintomas iniciais de monoartrite, evoluindo para os sintomas tardios de poliartrite, artrite persistente e tofos gotosos ⁽⁴⁰⁾.

Segundo os autores, Nicola Dalbeth e Lisa Stamp, a evolução desta patologia compreende 4 fases distintas, de acordo com o que se pode observar na figura 3.3 ⁽⁴⁹⁾.

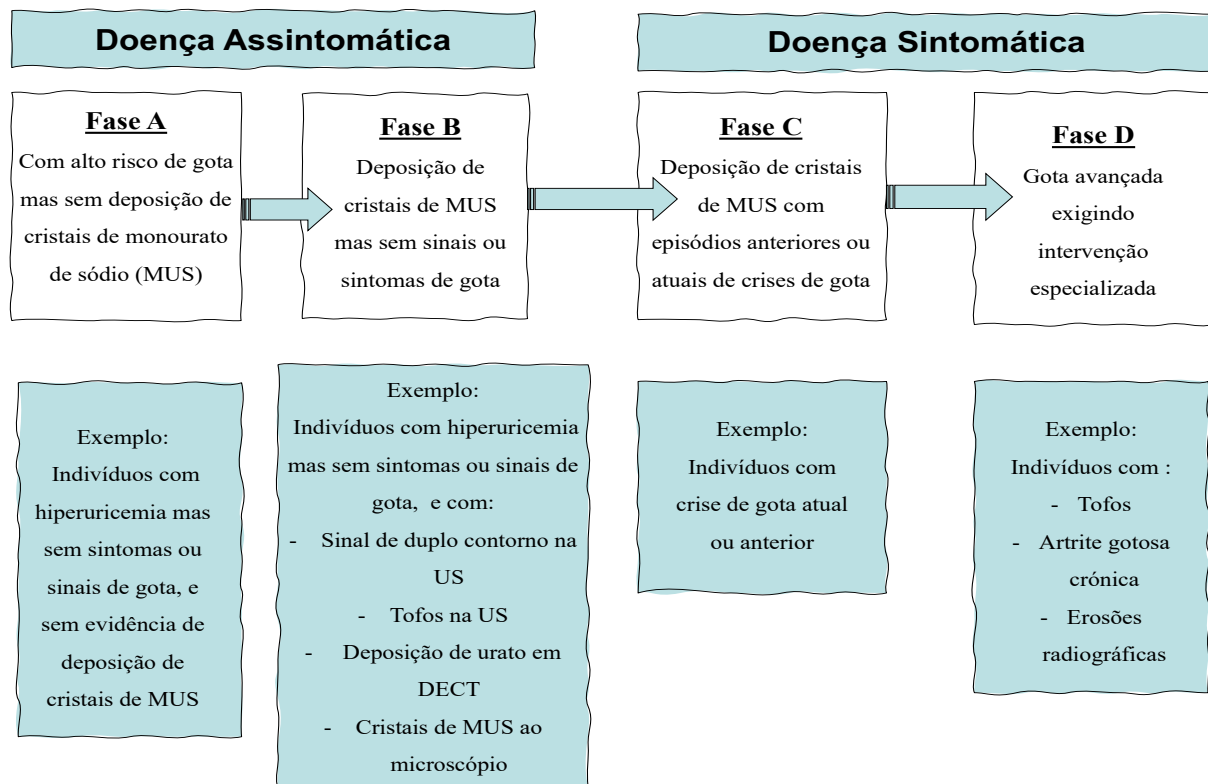


Figura 3.3 - Contexto de evolução prolongada da patologia em estudo (Adaptado de (49)).

DECT: Tomografia Computorizada de Dupla Energia, MUS: Monourato de sódio, US: Ultrassonografia;

A primeira fase (A) caracteriza-se por hiperuricemia sem deposição de cristais. Numa segunda fase (B) já ocorre a deposição de cristais mas há ausência de sinais sintomas característicos de gota. A terceira fase (C) designa-se por artrite gotosa aguda, e a última fase (D) denomina-se de gota crónica ou tofácea ⁽¹⁴⁾.

É na fase C de artrite gotosa aguda que surgem os primeiros sinais e sintomas, costuma ser a manifestação inicial e também a mais frequente de gota. Existem vários cenários que podem estar na origem e ter potencial para desencadear estas manifestações. Como fator mais apontado, o início da terapêutica hipouricemiante, pois provoca uma diminuição abrupta da uricémia. Para além deste, reconhecem-se a outros fatores a capacidade de originar este quadro clínico, tais como o pós-operatório de uma intervenção cirúrgica, um traumatismo local, bem como a ingestão abusiva quer de bebidas alcoólicas quer de alimentos ricos em purinas ⁽¹⁴⁾⁽⁴⁰⁾.

Após a resolução da crise, é normal ficar assintomático, mas como já mencionado, na ausência de tratamento com vista à redução dos níveis de AU, a norma é tender para um aumento na frequência, duração e intensidade da mesma, até se transforma em gota crónica e persistente ⁽⁴⁹⁾.

A gota crónica caracteriza-se pelo aparecimento de "tofós". Quando aparecem, normalmente dez anos após a primeira crise aguda de gota, são indicadores da ausência de um diagnóstico atempadamente, ausência ou tratamento inadequado, pois para se formarem requerem níveis elevados de AU e mantidos por longos períodos de tempo em contexto de evolução prolongada. Podem localizar-se na bursa do olécrano, nas articulações das mãos, ao longo dos tendões (Aquiles, fibular) ou mesmo na pele. Geralmente são indolores, mas, quando graves, provocam modificações não só estéticas mas também ao nível da movimentação articular que fica comprometida; artropatia deformante crónica; erosões radiológicas; bem como risco aumentado de ulceração ou infeção ⁽¹⁴⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁹⁾.

3.8 *Tratamento farmacológico*

3.8.1 *Características do Tratamento Farmacológico*

O objetivo do tratamento farmacológico é alcançar a cura através da dissolução dos cristais de urato monossódico que se localizam quer no líquido sinovial quer nos tecidos. Sabe-se que a manutenção dos níveis de AU abaixo do seu ponto de saturação torna possível a

regressão de tamanho dos tofos, de cristais MUS no líquido sinovial bem como do número de ataques de gota, e inevitavelmente a melhoria da qualidade de vida do doente ⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾.

O tratamento das crises agudas de gota deve ser iniciado nas primeiras 12 a 24 horas após o início da crise, de forma a reduzir a sua gravidade bem como a sua duração. A duração do tratamento deve ser sete a dez dias, evitando assim uma possível recidiva. O objetivo da terapêutica durante as crises, é melhorar a inflamação e os sintomas ⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾.

Os AINEs, colquicina e os corticosteróides são as opções de primeira linha. A seleção do tratamento deve ter em consideração as comorbilidades, a medicação concomitante, os tratamentos anteriores, o número de articulações afetadas ⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾.

Segundo o American College of Rheumatology (ACR), o recurso a fármacos hipouricemiantes implica a ocorrência de pelo menos duas crises por ano, ou a presença de gota poliarticular, tofos, doença renal crónica (estádio ≥ 2), litíase renal, artropatia, ou em casos de superprodução de AU devido a tratamentos por quimioterapia. As *guidelines* terapêuticas dizem-nos que o tratamento farmacológico não é indicado nos casos de hiperuricemia assintomática ⁽²⁸⁾⁽³³⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵⁶⁾.

Neste contexto patológico, segundo o ACR e a European League Against Rheumatism (EULAR), o início de uma terapêutica pode ter em vista o alcance de objetivos distintos, como diminuir a concentração sérica de AU, pelo menos até aos 6 mg/dl ou até 5 mg/dl para os casos de gota tofácea; frequência; dor e inflamação das crises agudas bem como reduzir o risco de desenvolver gota crónica, pois quanto maior for a diminuição da uricémia, maior a taxa de dissolução dos cristais ⁽²⁸⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾.

No entanto as *guidelines* europeias não recomendam o início do tratamento hipouricemiante durante a crise aguda de gota, aguardando pelo menos duas semanas, uma vez que o decréscimo repentino da uricémia pode desencadear crises poliarticulares graves ⁽³⁸⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾⁽⁵²⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁹⁾.

Os inibidores da XO são os medicamentos redutores de AU mais seguros e eficazes para o tratamento da hiperuricemia crónica, enquanto a eficácia dos agentes uricosúricos é fortemente modulada pela farmacogenética. O fármaco pegloticase foi considerado mais eficaz para o tratamento da hiperuricemia refratária, mas o seu uso é apoiado por um número relativamente pequeno de ensaios clínicos, de modo que são necessárias mais ensaios clínicos para aprofundar o seu perfil de segurança e eficácia ⁽⁴³⁾.

Os medicamentos devem ser introduzidos em doses baixas aumentando gradualmente a dose de modo a atingir os níveis da uricemia pretendidos. A monitorização destes doentes deverá continuar durante 6-12 meses⁽⁴⁷⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁷⁾⁽⁶⁰⁾.

Podem surgir ainda algumas dificuldades no controlo da gota relacionadas com a presença de comorbidades cardiovasculares, devido a interações medicamentosas. Por exemplo, aspirina em baixas doses e diuréticos tiazídicos aumentam a uricemia. Recomenda-se, se possível, evitar os diuréticos tiazídicos, caso não se esteja numa situação de insuficiência cardíaca ou renal, e sim de hipertensão ⁽⁴⁶⁾. Pelo contrário, não é aconselhável interromper o tratamento com aspirina devido ao seu grande papel na prevenção do risco cardiovascular ⁽⁵⁰⁾⁽⁶¹⁾.

Por outro lado, a ação hipouricémica do oxipurinol (metabolito ativo do alopurinol) deve-se à inibição da XO e à diminuição da sua expressão enzimática. No entanto, a furosemida inibe este último efeito comprometendo desta forma a ação terapêutica do alopurinol, o que explica a razão pela qual os indivíduos aos quais foi prescrito furosemida, seja para o controlo da TA seja em casos de insuficiência cardíaca ou renal, requerem doses maiores de alopurinol para atingir os objetivos ⁽⁵⁰⁾.

Também os AINEs usados no tratamento do ataque agudo de gota são frequentemente contra-indicados devido à presença concomitante de hipertensão arterial, IRC ou doença cardíaca coronária dado que estes provocam o agravamento destas patologias ⁽⁵⁰⁾.

Apesar da inquestionável eficácia do tratamento farmacológico, há uma tendência para uma baixa adesão à terapêutica por parte dos doentes o que se justifica pela forte associação entre o início da terapia com alopurinol, febuxostate, plegloticase ou colquicina e a ocorrência de uma crise aguda de gota ou efeitos adversos gastrointestinais, respetivamente ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

Além disso a terapia profilática não previne completamente as crises, particularmente devido a quedas repentinas na uricemia, que derivam do início da terapêutica com febuxostate, pegloticase ou alopurinol ⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾.

No entanto, devido ao risco de crises maior com o início da terapêutica hipourecedante deve recorrer-se concomitantemente a fármacos profiláticos, como a colquicina, 0,5-1 mg por dia. Da utilização crónica pode resultar neuromiopia, especialmente em doentes com insuficiência renal ou que tomam estatinas. Se a colquicina for contraindicada ou não tolerada,

pode ser considerado o uso de um AINE em doses baixas, por exemplo, naproxeno 250 mg duas vezes ao dia. Em doentes com crises frequentes que não toleram a colquicina ou os AINE, podem ser usados glucocorticoides em baixa dose, como prednisolona 7,5 mg por dia. Porém, não há estudos sobre esta abordagem ⁽⁵⁰⁾⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁶⁷⁾.

A duração ideal da profilaxia é desconhecida, pois depende da gravidade dos depósitos, da taxa de diminuição do AU e da presença ou ausência de fatores conhecidos que podem desencadear um ataque agudo. O ACR preconiza que a sua duração seja de seis meses ou até à resolução dos tofos, mas pode ser considerada a duração de três meses após o alcance da uricemia alvo se não houver tofos ⁽⁵⁰⁾⁽⁶⁶⁾. Ainda assim, não se deve interromper o tratamento com o inibidor da XO, alopurinol ou semelhante ⁽⁶¹⁾. Recentemente foram reconhecidas capacidades uricosúricas ao losartan e fenofibrato, o que constitui uma mais valia em doentes que apresentem simultaneamente gota e HTA ou hipertrigliceridemia ⁽⁵⁶⁾.

As medidas não farmacológicas assumem extrema relevância e vêm complementar qualquer que seja o tratamento, seja ele com recurso a fármacos ou à fitoterapia. Entre elas é de salientar, primeiramente os cuidados a ter com a alimentação, trabalhando na re-educação do estilo de vida do doente, evitando tudo aquilo que pode desencadear uma crise. Nesse sentido é de extrema importância:

- Reduzir o peso corporal excessivo e estimular a atividade física regular;
- Incentivar o consumo de vegetais e produtos lácteos com baixo teor de gordura, e diminuir o consumo de gorduras saturadas.
- O consumo de alimentos ricos em proteínas, como carnes vermelhas, vísceras ou mariscos devem ser limitados.
- Os doentes com gota e litíase renal devem ingerir líquidos suficientes (> 2 L/dia).
- Reduzir o consumo de álcool, principalmente cerveja e bebidas espirituosas.
- Limitar o consumo de bebidas açucaradas. Evitar os refrigerantes e as bebidas com frutose, que inibe a excreção renal de AU ⁽²⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁵¹⁻⁵⁵⁾⁽⁶¹⁾⁽⁶⁷⁻⁷¹⁾.

É recomendável o repouso e elevação da articulação afetada; a aplicação localizada de gelo, por forma a reduzir o edema resultante da reação inflamatória e a gestão da terapêutica nos doentes que têm HTA e que a controlam com diuréticos tiazídicos ou furosemida ⁽²⁹⁾ ⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾⁽⁶⁷⁾.

3.8.2 Tratamento da Gota Aguda

Como se pode observar pelo esquema da figura 3.4, para o controlo da sintomatologia associada às crises, que acometem um número reduzido de articulações cuja intensidade se classifica como ligeira a moderada, deve recorrer-se, como primeira linha de tratamento, aos AINEs, ou à colquicina, cujo objetivo é resolução rápida da dor e da incapacidade associada à inflamação, diminuindo assim a duração da crise. Medidas como repouso ou aplicação tópica de gelo podem ajudar a reduzir a dor e edema, mas geralmente são insuficientes. Com vista ao maior sucesso da resolução da crise, a terapêutica supracitada deve ter início nas primeiras 24 horas, ajustando as dosagens à gravidade dos sintomas ⁽³⁸⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶⁶⁾.

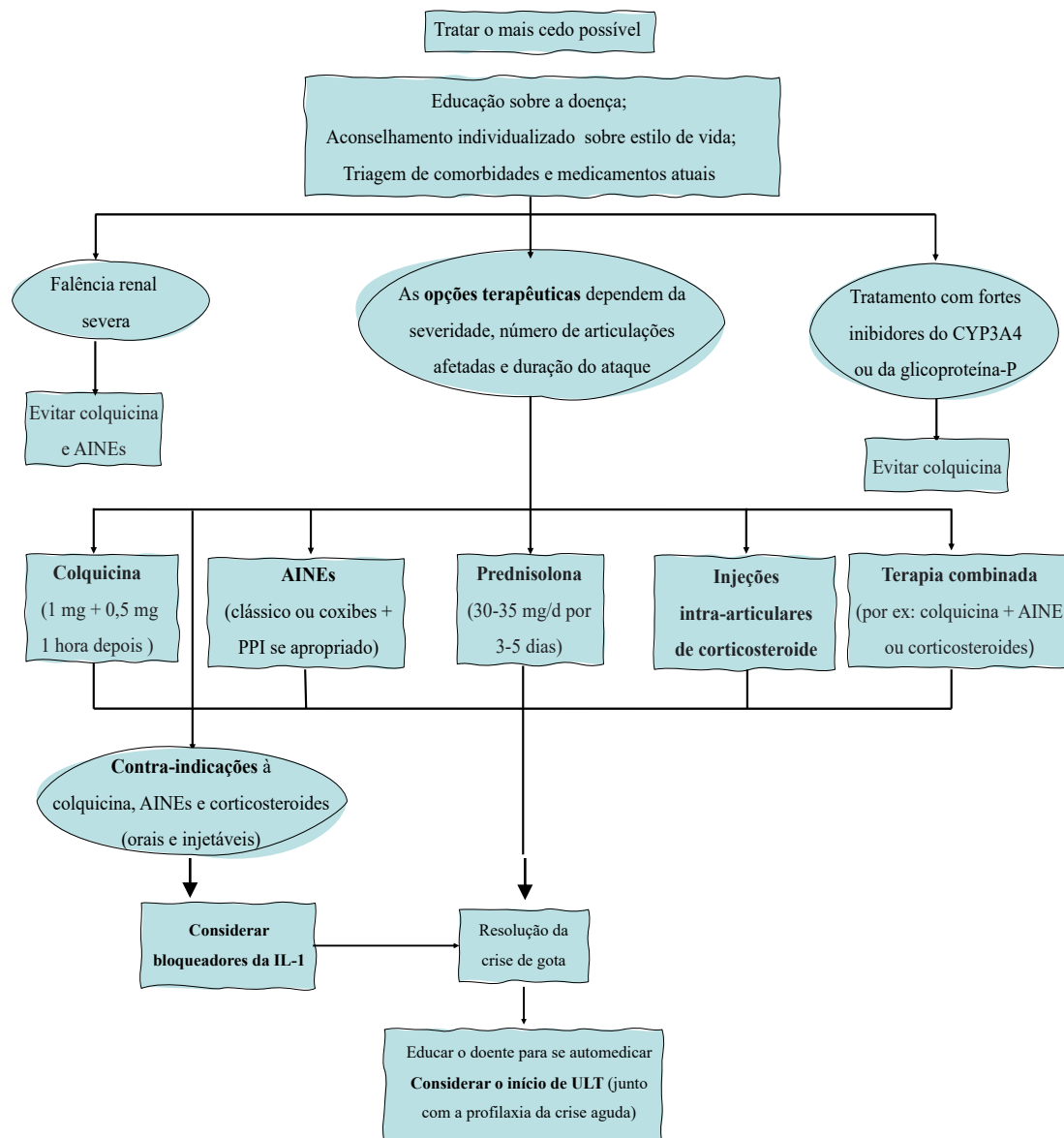


Figura 3.4- Síntese do tratamento da gota aguda. (adaptado de (60)).

AINES: Anti-inflamatórios não esteroides, PPI: do inglês *Proton pump inhibitor* (inibidor da bomba de prótons), IL-1: Interleucina-1, ULT: do inglês *Urate lowering therapy* (terapia hipouricemiante);

3.8.2.1 AINEs

São a primeira linha de tratamento para a artrite gótica aguda. A eficácia é semelhante qualquer que seja o AINE escolhido, por esse motivo o principal fator para o sucesso da terapêutica na resolução da crise é o início precoce do tratamento ⁽³⁹⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵³⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁷²⁾.

Os AINE em doses elevadas, usados a curto prazo, são eficazes. O tratamento deve ser continuado pelo menor intervalo de tempo possível necessário para controlar totalmente a crise (normalmente 3–5 dias). Quando os sintomas diminuem, a dose pode ser reduzida, podendo ser descontinuados 2-3 dias após a sua resolução ⁽³⁹⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵³⁾⁽⁶⁷⁾.

No que respeita aos AINEs, tais como indometacina, naproxeno, sulindac, os efeitos adversos a nível gastrointestinal, cardiovascular e renal poderão constituir uma limitação, pelo que deve ser tido em conta o perfil de segurança do AINE bem como a avaliação prévia do risco dos efeitos gastrointestinais, e se necessário prescrever um inibidor da bomba de prótons ⁽⁵²⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁶⁷⁾. Porém os efeitos gastrointestinais são menos evidentes para os inibidores seletivos da ciclooxigenase 2 (COX 2) como o etoricoxib e celecoxib. Não se deve usar ácido acetilsalicílico ou outros salicilatos, pois diminuem a eliminação renal de AU ⁽⁵⁶⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁷²⁾.

Em pacientes com DRC, nenhuma dose é definida como segura, portanto, o seu uso deve ser evitado mesmo que o tratamento seja de curta duração. Se o seu uso for considerado inevitável, deve ser feito pelo menor período de tempo possível, monitorizando de perto a função renal. São de igual modo contraindicados em doentes que apresentem risco cardiovascular elevado ou história de doença gastrointestinal ⁽⁵⁵⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁷³⁾.

Pela sua ação ao nível da inibição da prostaglandina, todos os AINEs podem reduzir o fluxo sanguíneo renal, promover a retenção de sal e água e exacerbar a hipertensão e o risco de insuficiência cardíaca aguda ⁽³⁹⁾.

3.8.2.2 Colquicina

A colquicina representa outra possível primeira linha de tratamento. É frequentemente utilizada, na gota intercrítica, a título profilático durante 6 meses; e habitualmente inicia-se a toma na primeira e segunda semanas anteriores ao início de tratamentos hipouricemiantes com inibidores de síntese de AU ou com uricosúricos ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽⁵⁶⁾.

As doses baixas de colquicina têm eficácia semelhante a doses mais elevadas, com um perfil de efeitos adversos mais favorável. Há diferentes esquemas terapêuticos, uma das posologias possíveis é de 1 mg, seguida de 0,5 mg uma hora mais tarde, continuando o tratamento com 0,5 mg uma ou duas vezes/dia e descontinuando-o 2 ou 3 dias após a resolução. O outro regime posológico recomendado é de 1,2 mg, seguida de 0,6 mg uma hora depois ⁽⁵¹⁾. Em insuficientes renais ou hepáticos a dose deve ser ajustada ⁽³⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁷⁴⁾.

O seu mecanismo de ação consiste em inibir a ativação do inflamossoma NLRP3 e a formação de IL-1 β , evitando a quimiotaxia/fluxo de leucócitos, ou bloqueando a degranulação dos mastócitos bem como inibir a fagocitose dos microcristais de uratos e impedir a produção de ácido láctico mantendo o pH neutro no local, pois a acidez favorece a precipitação dos cristais de urato que pode provocar as crises de gota ⁽²⁹⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁶⁵⁾.

É contra-indicada a recomendação da colquicina em casos de insuficiência renal e hepática grave, a doentes com doenças hereditárias raras de intolerância galactose ou frutose, com deficiência de lactase ou de sacarase-isomaltase, ou em caso de malabsorção de glucose-galactose, o que sugere redução na dosagem da colquicina ou a sua descontinuação. Em caso de insuficiência renal crónica (estádios IV-V) o seu uso requer precaução adicional nos casos em que o paciente já faz tratamento com fibratos ou estatinas, particularmente atorvastatina, pois são ambos fármacos com potencial para desencadear miopatia ⁽³⁹⁾⁽⁶²⁾⁽⁷⁴⁾.

A colquicina apresenta diversas interações medicamentosas devido à forte inibição do grupo enzimático Citocromo P450 3A4 (CYP34) e da glicoproteína P, pelo que a sua toxicidade poderá ser potenciada por inibidores deste, como bloqueadores dos canais de cálcio: verapamilo, diltiazem; cimetidina telitromicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, josamicina, midecamicina, roxitromicina, troleandomicina; a pristinamicina, cetoconazole, tacrolimus e a ciclosporina. Esta última potencia ainda mais os efeitos indesejáveis neuromusculares da colquicina, especialmente em casos de DRC e por isso em caso de associação deverá realizar-se vigilância clínica e biológica (doseamento da creatina fosfoquinase, CPK), podendo resultar em morte ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁹⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁶²⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁷⁴⁾.

A eficácia da colquicina é tanto maior quanto mais elevada for a dose, no entanto, a possibilidade de surgirem efeitos indesejáveis aumenta, pelo que, apesar de bem tolerada é preciso calcular a relação risco/benefício. Do foro gastrointestinal e renal, os efeitos adversos mais frequentes são diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, hemorragia gastrointestinal e alteração da função renal. Os efeitos do foro hematológico, neuromuscular, hepático, cutâneo são mais raros e incluem, discrasias sanguíneas, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia aplásica, sensação de formigueiro/fraqueza neuropatia periférica, rabdomiólise miopatia, alteração da função hepática, urticária, alopecia e azoospermia ⁽²⁹⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁶²⁾⁽⁷⁴⁾.

3.8.2.3 Corticosteróides e hormona adrenocorticotrópica (HACT) (mais conhecida por ACTH, do termo em Língua Inglesa *Adrenocorticotropic hormone*)

Os corticosteróides constituem a segunda linha de tratamento, são anti-inflamatórios potentes, cuja eficácia para crises gotosas está bem estabelecida. São recomendados em caso de intolerância, inefetividade, contra-indicação às restantes opções; quando a crise é poliarticular e em caso de dor desmedida, pois é usual que nesses casos a monoterapia seja insuficiente para o seu controlo, surgindo assim a terapêutica em associação. É comum a administração concomitante de corticosteroides intra-articulares ou corticosteroides com colquicina ⁽³⁹⁾⁽⁶⁰⁾.

A administração de corticosteroides pode ser feita por via oral, parenteral ou intra-articular. As injeções intra-articulares de corticosteroides podem ser uma opção eficaz na monoartrite, mas não foram totalmente avaliadas ⁽⁴⁷⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵⁰⁾.

De forma geral só se recorre aos corticosteroides sistémicos quando a gota é poliarticular ou acomete grandes articulações, tais como joelhos, ombros, tornozelos e cotovelos; ou monoarticular quando a articulação não é acessível para tratamento intra-articular ⁽²⁸⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁷²⁾.

Pode ser utilizada prednisolona por via oral na dose inicial de 30-40 mg/dia, até início da resolução, seguida de redução da dose, usualmente, durante 7 a 10 dias. Ainda assim os tratamentos curtos durante 3-5 dias podem ser efetivos ⁽⁵¹⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁷⁰⁾.

Durante o tratamento podem surgir alterações do humor, hiperglicemia, aumento da TA e retenção de líquidos ⁽⁵²⁾. Devem ser utilizados com especial precaução e vigilância nos casos de insuficiência cardíaca, hipertensão mal controlada ou intolerância à glucose. Podem ser uma alternativa em doentes com insuficiência renal ⁽⁵¹⁾⁽⁷³⁾.

Quando utilizados de forma excessiva e prolongada, os corticosteroides podem agravar a doença ao invés de aliviar, pois geram tolerância e deixam de fazer efeito, sendo por isso necessárias doses mais elevadas, ou a toma mais frequente para obter o efeito pretendido - o denominado efeito *rebound*, que pode ser evitado com recurso à colquicina como profilaxia. A possibilidade de infeções deve ser tida em conta aquando da prescrição de corticosteroides ⁽³⁹⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁷⁵⁾.

Por outro lado, o organismo consegue estimular a secreção de corticosteroides pela glândula suprarrenal, através da hormona adrenocorticotrópica (ACTH), resolvendo, deste modo, as crises agudas de gota ⁽⁵⁶⁾⁽⁷⁵⁾.

3.8.2.4 Antagonistas da IL-1

Foi o conhecimento de que os cristais de urato monossódico ativam o inflamossoma NLRP3 (responsável pela deteção de sinais de perigo endógenos) que exerce a sua ação através da IL-1 β que serviu como ponto de partida para a pesquisa de antagonistas da IL-1 β , aumentando desta forma as possibilidades de intervenção terapêutica ⁽⁵⁰⁾.

A IL1, é uma citocina pro-inflamatória, extremamente relevante no que concerne à patogénese da gota aguda. O objetivo fulcral é conseguir bloqueá-la o que simultaneamente reduziria a inflamação e os respetivos sintomas decorrentes da deposição de cristais de AU. Nesse sentido surgem aqui como última hipótese, em casos em que há resposta inadequada ao tratamento supracitado, crises frequentes, pelo menos 3 por ano, ou se as opções anteriores não se encontrarem disponíveis, sejam ineficazes, contra-indicadas ou não toleradas, os fármacos biológicos inibidores da IL1 como, por exemplo, o anakinra e o canakinumab. Estes são aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (AEM, mais conhecida por EMA, da Língua Inglesa *European Medicines Agency*) mas não pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos (EUA) ⁽³⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵²⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁷⁰⁾.

O canakinumab, um anticorpo monoclonal inibidor da IL-1 β , indicado para o tratamento sintomático de doentes adultos com crises de artrite gotosa frequentes (pelo menos 3 crises nos

últimos 12 meses) e nos quais os AINEs e a coluicina estão contra-indicados, não são tolerados ou não proporcionam uma resposta adequada e para os quais ciclos repetidos de corticosteroides não são apropriados ⁽⁵⁴⁾⁽⁷⁶⁾.

A dose recomendada de canacinumab para doentes adultos com artrite gotosa é de 150 mg administrados por via subcutânea como uma dose única, durante uma crise. Para maximização do efeito, canacinumab deve ser administrado logo que possível após o início de uma crise de artrite gotosa. Os doentes que não respondam ao tratamento inicial não devem voltar a ser tratados com canacinumab. Nos doentes que respondam e necessitem de ser tratados novamente, deve existir um intervalo de, pelo menos, 12 semanas antes que possa ser administrada uma nova dose de canacinumab ⁽⁵²⁾⁽⁷⁶⁾.

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal e como não foi estudado em doentes com compromisso hepático, não pode ser efetuada recomendação de ajuste de dose para insuficientes hepáticos ⁽⁷⁶⁾.

Foi observada neutropenia e leucopenia com medicamentos que inibem a IL-1, incluindo canacinumab. O tratamento com canacinumab não deve ser iniciado em doentes com neutropenia ou leucopenia. É recomendável que se avalie a contagem de leucócitos circulantes (CLC) antes do início do tratamento, e novamente após um ou dois meses de tratamento. Se um doente desenvolver neutropenia ou leucopenia, a CLC deve ser monitorizada cuidadosamente e ser considerada a descontinuação do tratamento ⁽⁷⁶⁾.

As reações adversas notificadas mais frequentemente foram infeções predominantemente do trato respiratório superior, incluindo pneumonia, bronquite, gripe, infeção viral, sinusite, rinite, faringite, amigdalite, nasofaringite, otite, gastroenterite, infeção do trato urinário (candidíase vulvovaginal), vômitos e tonturas/vertigens, astenia, refluxo gastro-esofágico, reação no local de injeção. Foram ainda notificados em ensaios clínicos casos transitórios e assintomáticos de elevação das transaminases séricas ou da bilirrubina. Não se observou impacto no tipo ou na frequência das reações adversas com o tratamento de longa duração ⁽⁷⁶⁾.

Não foram investigadas em estudos formais interações medicamentosas entre canakinumab e outros medicamentos ⁽⁷⁶⁾.

Existe uma quantidade limitada de dados acerca do uso de canakinumab em mulheres grávidas. Desconhece-se o risco para o feto/mãe. Estudos em animais indicam que o canakinumab atravessa a placenta e é detetável no feto. Não existem dados em humanos, mas como o canakinumab é uma imunoglobulina da classe G (IgG1), é expectável transferência

transplacentária humana. O impacto clínico disto é desconhecido. Não se sabe se o canakinumab é excretado no leite materno. Por este motivo, a decisão acerca se se deve amamentar durante o tratamento com canakinumab deve ser tomada apenas após uma avaliação benefício-risco ⁽⁷⁶⁾.

Em contraste o Anakinra é utilizado ocasionalmente como *off-label* como tratamento ou profilaxia de crises agudas de gota, nos EUA em pacientes para os quais a utilização das restantes terapias não é viável. É administrada diariamente durante 3–5 dias para resolver uma crise. No entanto está indicado para o tratamento de sinais e sintomas de artrite reumatoide; síndromes febris periódicas autoinflamatórias, tais como as síndromes periódicas associadas à criopirina, febre mediterrânica familiar e doença de still ⁽³⁹⁾⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁷⁾.

Os inibidores da IL-1 têm várias características atrativas, incluindo boa tolerabilidade e nenhum provável efeito adverso gastro-intestinal (GI), renal ou metabólico; portanto, estes podem ser particularmente apropriados em pacientes com múltiplas comorbidades. Apesar de bem toleradas, acresce-lhes a longo prazo, o risco de infeção no local da administração subcutânea ⁽²⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁶⁶⁾.

3.8.3 Tratamento da Gota Crônica

Como demonstrado na figura 3.5, os medicamentos redutores de urato podem ser divididos em três categorias principais: os inibidores da XO, que reduzem a síntese de AU; os inibidores do transportador de urato 1 (URAT1), que aumentam a excreção de AU; os inibidores da uricase, que regulam a hidrólise metabólica do AU ⁽⁴²⁾.

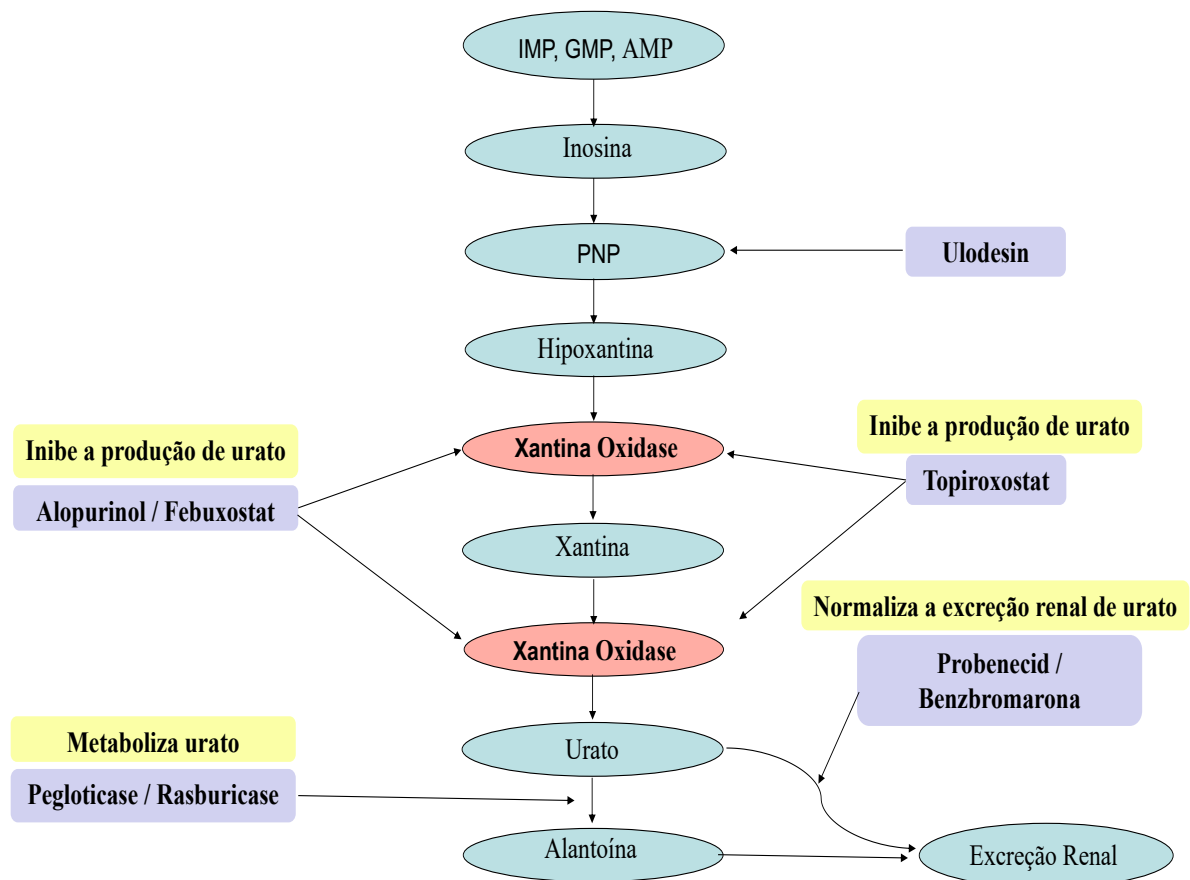


Figura 3.5 - Os vários fármacos aplicados para inibir a produção de urato, promover a sua excreção renal ou aumentar o metabolismo das purinas em alantoína (Adaptado de (42)).

AMP: adenosina monofosfato, GMP: guanosina monofosfato, IMP: inosina monofosfato, PNP: purina nucleósido fosforilase;

3.8.3.1 Inibidores da Xantina Oxidase

As diretrizes do ACR 2020 recomendam um inibidor da XO, alopurinol ou febuxostate, como primeira linha do tratamento hipouricemiante. Foram as possíveis preocupações acerca da segurança cardiovascular com o febuxostate que levaram a FDA a recomendar o tratamento com alopurinol primeiro, e o febuxostate apenas quando o alopurinol não for tolerado ou se revele ineficaz. Estes fármacos constituem a primeira linha de tratamento hipouricemiante, uma vez que são eficazes na maioria dos pacientes e apresentam simultaneamente um perfil de tolerabilidade aceitável ⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾⁽⁵⁹⁾.

Vários estudos demonstram que os inibidores da xantina oxidase (IXOs) diminuem quer o risco de eventos cardiovasculares graves quer o início/agravamento da hipertensão, bem como a progressão da DRC. Os benefícios atribuídos aos IXOs devem-se às suas propriedades antioxidantes e à redução do AU, através da inibição da produção de espécies reativas de oxigénio (EROs) ⁽⁴³⁾⁽⁷⁸⁾.

Os IXOs atuam bloqueando a produção de urato e dessa forma reduzem a hiperuricemia. Em terapêutica prolongada, os IXOs podem prevenir a deposição de urato bem como promover a dissolução de cristais já depositados, incluindo tofos. A taxa de dissolução do cristal é geralmente proporcional ao grau de diminuição de urato alcançado ⁽¹⁴⁾⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾⁽⁷⁹⁾.

3.8.3.1.1 Alopurinol

O alopurinol é pró-fármaco análogo da hipoxantina, que é rapidamente metabolizado em oxipurinol, o seu principal metabolito ativo, que é análogo da xantina. O seu mecanismo de ação passa por inibir competitivamente a XO, enzima responsável pela conversão de hipoxantina em xantina e desta em AU. Constitui a primeira linha de tratamento na maioria dos pacientes, devido à sua biodisponibilidade, baixo custo e eficácia ⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁶³⁾⁽⁷⁹⁾.

Com indicação terapêutica para níveis séricos de AU demasiado elevados, em situações de deposição de AU (ex. artrite gotosa, tofos cutâneos, nefrolitíase) e sua profilaxia, bem como na hiperuricemia secundária. Para além disso é utilizado em pacientes que se encontram a realizar quimioterapia, como profilaxia da hiperuricemia ⁽⁴³⁾⁽⁶³⁾.

No que respeita à posologia, deve ser iniciado com doses baixas, 100 mg por dia, para minimizar possíveis reações adversas. Esta dose pode ser progressivamente aumentada por exemplo cada 2 a 4 semanas, até 800 mg, dose máxima aprovada pela FDA, apenas se a resposta

à terapêutica for insatisfatória, de modo a que se atinja o objetivo terapêutico. Podem utilizar-se os seguintes regimes posológicos para adultos:

- Situações moderadas: 100-200 mg por dia;
- Situações moderadamente graves: 300-600 mg por dia;
- Situações graves: 700-800 mg por dia ⁽²⁾⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁶³⁾⁽⁷⁹⁾.

Em situações de insuficiência renal / hepática e em idosos, é recomendável uma dose inferior a 100 mg por dia, ou a administração de doses únicas de 100 mg com intervalos superiores a um dia. Caso se pretenda uma administração com base no peso corporal, deverão administrar-se 2-10 mg/kg de peso corporal ⁽⁶³⁾.

Os pacientes com DRC tratados com diuréticos tiazídicos, apresentam um risco maior de desenvolver síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol daí a necessidade de ajustar a dose ⁽²⁾⁽⁴³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁶³⁾⁽⁷³⁾⁽⁷⁹⁾.

A utilização de alopurinol em crianças e adolescentes de idade inferior a 15 anos é rara, exceto em quadros clínicos de leucemia e síndrome de Lesch-Nyhan. Nesses casos, a posologia é 10-20 mg/kg de peso corporal por dia, até um máximo de 400 mg por dia ⁽⁶³⁾.

O alopurinol 300 mg demonstrou ser menos eficaz do que o febuxostate 80 mg e eficácia semelhante à benzbromarona 100-200 mg em termos de redução da uricémia. No entanto não se observou nenhuma diferença entre o alopurinol 300 mg e o febuxostate 80 mg em termos de regressão de tofo ⁽⁸⁰⁾.

As interações medicamentosas podem desenvolver-se com mercaptopurina ou azatioprina, resultando em supressão medular grave; vidarabina, aumentando a toxicidade; salicilatos e agentes uricosúricos ou hidróxido de alumínio, diminuindo a atividade terapêutica do alopurinol; clorpropamida, em doentes com função renal deficiente poderá haver risco aumentado de prolongamento da atividade hipoglicémica da clorpropamida; teofilina, inibindo o seu metabolismo; ampicilina/amoxicilina, aumentando a frequência de *rash* cutâneo; citostáticos, possibilitando a ocorrência de discrasias sanguíneas; ciclosporina, aumentando a toxicidade desta ⁽⁴³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁶³⁾.

Os efeitos adversos mais frequentes decorrentes da sua utilização são distúrbios gastrointestinais, aumento das enzimas hepáticas e as reações cutâneas e de hipersensibilidade; no entanto apesar de raros, são conhecidos outros, graves e potencialmente fatais, tais como a síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol (SHA), caracterizada por erupções cutâneas (por ex. síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica), eosinofilia, leucocitose, febre, hepatite e insuficiência renal, nefrite intersticial. A mortalidade acontece em cerca de 25% dos

casos. Geralmente ocorre nos primeiros meses de tratamento. Os fatores de risco para seu desenvolvimento são o sexo feminino, a insuficiência renal, o uso de diuréticos tiazídicos e alguns grupos étnicos, como os portadores do alelo HLA-B * 5801 (mais frequente em indivíduos asiáticos) ⁽²⁾⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾⁽⁶³⁾⁽⁷³⁾⁽⁷⁹⁾. Por esse motivo é que se recomenda o início do tratamento com doses baixas de alopurinol, pois reduz o risco de SHA ⁽⁵⁴⁾⁽⁶³⁾.

Contudo, mesmo uma erupção leve pode ser precursora de hipersensibilidade, e os doentes devem saber que devem interromper o tratamento e procurar assistência médica imediata se se desenvolver ⁽⁴³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁶³⁾⁽⁷¹⁾⁽⁷⁹⁾.

Como o alopurinol e o seu metabolito ativo, oxipurinol são excretados no leite materno a sua utilização não é recomendada durante a amamentação, bem como durante a gravidez⁽⁶³⁾.

A fraca adesão a esta terapêutica pode estar relacionada com o aumento da frequência dos episódios agudos na fase inicial da terapêutica hipouricemiante, uma vez que com redução abrupta da concentração sérica de uratos há a remodelação dos depósitos de urato nas articulações, despoletando uma crise aguda de gota. Para minimizar estes efeitos recorre-se a profilaxia com AINEs ou colquicina, devendo iniciar-se o alopurinol apenas após a resolução da crise. A adesão à terapêutica a longo prazo é baixa, os doentes devem ser incentivados a continuar a toma ⁽²⁸⁾⁽⁴³⁾⁽⁷⁹⁾.

3.8.3.1.2 Febuxostate

O febuxostate é um fármaco não purínico que inibe seletivamente a XO, administrado pela via oral, aprovado pela FDA em 2009. Apesar de mais eficaz na redução das concentrações séricas de AU, é utilizado como segunda linha em alternativa ao alopurinol, nos casos em que com este os objetivos terapêuticos não foram alcançados, intolerância ou contra-indicação ⁽²⁸⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁷⁹⁾⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾.

O tratamento com 40 mg por dia de febuxostate parece ser capaz de atingir o valor de AU sérico <6 mg / dl mais facilmente do que o alopurinol 300 mg por dia ⁽⁵⁴⁾⁽⁷⁹⁾.

Está indicado para o tratamento de hiperuricemia crónica em quadros clínicos nos quais já tenha ocorrido deposição de urato (historial, ou presença de tofo e/ou artrite gotosa). Está aprovado pelo FDA para redução do urato em pacientes com gota com função renal normal ou DRC leve a moderada (até estágio 3) ⁽²⁾⁽³⁹⁾⁽⁶⁴⁾.

A dose oral recomendada de febuxostate é de 80 mg uma vez ao dia. Caso o nível de AU sérico seja > 6 mg/dl após 2-4 semanas de tratamento, pode considerar-se a administração de 120 mg uma vez ao dia ⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁷⁾.

A dose recomendada em doentes com disfunção hepática ligeira é de 80 mg, uma vez que não é necessário ajuste de dose. No entanto, em pacientes com insuficiência renal grave, o ACR já recomenda a redução da dose de febuxostate para 40 mg por dia ⁽²⁾⁽⁴³⁾⁽⁶⁴⁾.

Não se deve iniciar o tratamento com febuxostate até que o ataque agudo de gota tenha passado completamente, dado que podem ocorrer episódios agudos de gota durante o início do tratamento, razão pela qual, no início do tratamento com febuxostate, se recomenda a profilaxia de episódios agudos durante pelo menos 6 meses com um AINE ou colquicina. Caso ocorra um episódio agudo de gota durante o tratamento com febuxostate, este não deve ser interrompido ⁽⁵⁹⁾.

Em alguns estudos, o febuxostate revelou uma taxa de eventos adversos cardiovasculares mais elevada do que o alopurinol. Após a comercialização, foi realizado um ensaio de segurança a longo prazo em doentes com gota e doença cardiovascular. O febuxostate não aumentou o risco de eventos cardiovasculares relativamente ao alopurinol. Porém, o febuxostate apresentou maior risco de morte cardiovascular e morte por outras causas ⁽³⁹⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾. Por outro lado, um estudo demonstrou que é melhor tolerado face ao alopurinol nos insuficientes renais. Pode ser usado em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml / min sem ajuste de dose ⁽⁴³⁾⁽⁷⁴⁾.

Uma vez que é metabolizado no fígado, é permitido o seu uso em insuficiência renal leve a moderada, sendo porém contra-indicado em doentes com doença cardiovascular grave pré-existente (enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina instável, em doença cardíaca isquémica ou doença cardíaca congestiva); nos transplantados; em doentes nos quais a taxa de formação de urato aumente exponencialmente devido a doença neoplásica e ao respetivo tratamento, ou síndrome de Lesch-Nyhan, pois a concentração absoluta de xantina na urina pode, em casos raros, aumentar o suficiente para permitir a deposição no trato urinário; em doentes tratados em simultâneo com mercaptopurina/azatioprina, a fim de evitar possíveis efeitos hematológicos; doentes com problemas hereditários raros de intolerância à lactose, deficiência ou má absorção de glicose-galactose ⁽⁴³⁾⁽⁵³⁾⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁷³⁾.

Os dados relativos a um número muito limitado de gravidezes, expostas à terapêutica, não indicaram quaisquer efeitos adversos do febuxostate sobre a gravidez ou sobre a saúde do feto / recém-nascido. Ainda assim não deve ser utilizado durante a gravidez ⁽⁶⁴⁾.

As reações adversas notificadas com maior frequência são episódios agudos de gota, anomalias na função hepática, dor de estômago, dor muscular, diarreia, náuseas, cefaleia, erupção cutânea, edema e um ligeiro aumento das transaminases. É recomendável a monitorização da função hepática ⁽⁴³⁾⁽⁵²⁾⁽⁶⁴⁾. Para além destas, estão atribuídos efeitos adversos raros, como reações graves de hipersensibilidade ao febuxostate, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e choque/reacção anafilática. O síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica caracterizam-se por erupções cutâneas progressivas associadas a vesículas ou lesões na mucosa e irritação ocular ⁽⁵³⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁴⁾.

Estudos recentes mostram que o febuxostate é melhor tolerado e mais seguro versus o alopurinol, especialmente nos insuficientes renais, ou indivíduos com transplante renal ⁽⁶⁴⁾.

3.8.3.1.3 Topiroxostate

O topiroxostate, um fármaco inibidor seletivo da XO não purínico, que está aprovado como terapia para hiperuricemia e gota no Japão, desde 2013, é metabolizado no fígado em *N*-glucuronídeo topiroxostate, o seu principal metabolito ativo. O seu mecanismo de ação passa por inibir as duas últimas reações de catabolismo de purinas evitando a formação de AU ⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾ ⁽⁸⁵⁾.

A sua farmacocinética não é afetada pela função renal, sendo por isso bem tolerado e eficaz em pacientes com DRC. Estudos confirmaram o impacto positivo do topiroxostate na função renal em pacientes com nefropatia diabética evidente. No entanto, o febuxostate teve efeitos renoprotetores e antioxidantes mais fortes do que o topiroxostate em pacientes com hiperuricemia e DRC ⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾.

Em contrapartida, o topiroxostate demonstrou alcançar com segurança uma diminuição significativa no AU sérico em pacientes hiperuricemicos submetidos à hemodiálise, numa dose mais baixa em vez de alopurinol. Recentemente, o estudo confirmou o impacto positivo do topiroxostate na função renal em pacientes com nefropatia diabética evidente Apesar da evidencia científica supracitada, são necessários ainda mais estudos que sustentem a eficácia e segurança do fármaco em questão ⁽⁴³⁾⁽⁷⁸⁾⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾.

3.8.3.2 Fármacos Uricosúricos

O Probenecid, a benzbromarona, são alguns exemplos de fármacos que se incluem neste grupo, cujo mecanismo de ação se caracteriza pela inibição da reabsorção de AU ao nível do túbulo renal proximal, aumentando a eliminação de AU. Isso só é possível devido à inibição do OAT-4 e do URAT1. Consequentemente ocorre a redução dos níveis séricos de AU aumentando assim a solubilização dos cristais formados nos tecidos. São recomendados como tratamento de segunda linha ⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾⁽⁹²⁾.

O aumento da excreção de AU no início do tratamento pode promover a formação de cálculos no trato urinário e desencadear a crise de gota, por esse motivo é recomendável iniciar o tratamento com doses baixas e ingerir pelo menos 2 litros de água por dia, de modo a minimizar o risco. Estes estão contra-indicados em casos de urolitíase. Os uricosúricos podem causar irritação gastro-intestinal, reações cutâneas e anorexia. A sua interferência no transporte de aniões orgânicos através das membranas celulares causa múltiplas interações, como por exemplo, o probenecid que diminui a excreção urinária de penicilina e ampicilina ⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾⁽⁹²⁾.

O recurso a qualquer um dos medicamentos supracitados obriga a que função renal se encontre intacta, e que a TFG não se encontre diminuída, garantindo que o AU é filtrado para a urina. Porém, sabe-se que a maioria dos casos de gota se devem a uma eliminação renal deficiente, pelo que nestes casos os uricosúricos não são úteis ⁽⁹²⁾.

A utilização concomitante de fármacos uricosúricos com um inibidor da XO é promissora para o tratamento da hiperuricemia refratária cujo objetivo é melhorar os resultados na redução de urato sérico. Além disso, de acordo com as recomendações do EULAR e do ACR, os uricosúricos são recomendados como terapia alternativa para pacientes com resposta insuficiente aos inibidores da XO bem como para aqueles em que os inibidores da XO são contra-indicados. Devido a questões de segurança, a terapia uricosúrica foi restrita às situações precisas de gota tofácea ou poli-articular, toxicidade ou intolerância a inibidores XO, controle inadequado da uricemia ⁽⁴³⁾⁽⁵⁶⁾.

3.8.3.2.1 Probenecid

As *guidelines* do ACR, indicam o Probenecid como tratamento de segunda linha para a gota crónica, quando há resposta insuficiente aos inibidores da XO, em associação com estes ou quando estes estão contra-indicados ⁽²⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁹⁾.

O probenecid é um derivado da sulfonamida, capaz de inibir a reabsorção de AU. É de tal forma eficaz que reduz os níveis séricos de AU em poucas semanas bem como a frequência dos ataques agudos de gota. No entanto, uma vez que aumenta a excreção de AU há uma preocupação com o risco aumentado de desenvolver cálculo renal. As diretrizes do ACR recomendam que não seja usado em indivíduos com histórico de cálculos renais bem como em indivíduos com predisposição para cálculos renais. A sua eficácia está diminuída em doença renal crónica moderada a grave, não devendo ser usado nessa situação ⁽⁴³⁾⁽³⁹⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵⁴⁾.

A dose inicial recomendada para a gota é de 250 a 500 mg duas vezes ao dia, que pode ser aumentada para 2 g por dia dependendo dos níveis-alvo de AU ⁽⁵⁶⁾⁽⁹³⁾.

O probenecid apresentou maior incidência de efeitos adversos em comparação com a benzbromarona ⁽⁹²⁾.

A este fármaco foram imputados efeitos adversos mais comuns como, dor de cabeça, distúrbios gastro-intestinais, tonturas, fadiga, ataques agudos de gota, redução de sódio, redução de leucócitos, cefaleias, rubor e erupções cutâneas, e capacidade para no início da terapêutica desencadear uma crise aguda de gota devido à descida abrupta dos níveis séricos de AU. Entre os menos frequentes, incluem-se o ligeiro aumento das aminotransferases séricas e, ainda que raras, reações de hipersensibilidade (principalmente erupção cutânea e urticária) que podem ser acompanhadas de lesão hepática aguda. Quanto aos efeitos mais graves, este medicamento está associado a trombocitopenia, leucemia, encefalopatia e morte súbita ⁽⁵⁶⁾⁽⁹³⁾.

O probenecid aumenta a concentração plasmática de determinados fármacos como os derivados da penicilina, paracetamol, naproxeno, indometacina, cetoprofeno, lorazepam e rifampicina, pelo que a administração concomitante com estes fármacos deve ser ponderada ⁽⁴³⁾⁽⁹³⁾.

3.8.3.2.2 Benzbromarona

A benzbromarona é um medicamento uricosúrico potente considerado mais eficaz do que o probenecid. No entanto, o probenecid e benzobromarona não estão autorizados em Portugal ⁽⁴³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁹²⁾.

O seu uso está restrito ao ambiente hospitalar, apenas por reumatologistas e nefrologistas e obriga a um controlo quinzenal das transaminases durante o primeiro ano de tratamento ⁽⁵⁶⁾.

A dose inicial geralmente é de 50mg / dia, mas pode ser aumentada em quantidades de 50 mg até a dose de manutenção necessária, com um máximo de 200 mg / dia. Pode ser utilizado em pacientes com insuficiência renal crónica até nos estágios mais avançados da doença ⁽⁵⁶⁾.

A administração de benzbromarona em pacientes com DRC leve a moderada é viável uma vez que esta é metabolizada a nível do fígado, pelo que parece atrasar significativamente o desenvolvimento de doença renal de forma mais eficaz do que o alopurinol, no entanto deve ser evitada em pacientes com TFGe < 30 mL / min devido ao risco de hepatotoxicidade. Além disso, está contra-indicada em pacientes com cálculos renais de AU ou discrasias sanguíneas ⁽²⁾⁽⁴³⁾.

Devido à sua potencial hepatotoxicidade, em 2003 a benzbromarona foi retirada dos EUA e de alguns mercados europeus. No entanto, apesar dessa preocupação, foi demonstrado que não apresenta toxicidade maior do que alopurinol ou colquicina e voltou a ser comercializado em alguns países da União Europeia e ainda é comumente prescrita em vários países da América do Sul e da Ásia ⁽⁴³⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾.

Os efeitos adversos mais frequentes incluem *rash*, diarreia, náuseas, redução de leucócitos e litíase renal. Este fármaco apresenta também alguns efeitos adversos graves como icterícia e o aumento de transaminases ⁽⁹²⁾⁽⁹⁴⁾.

3.8.3.3 Uricases

Ao contrário do que se verifica na maior parte dos mamíferos, os humanos não possuem uricase (urato oxidase), uma enzima que converte o AU em alantoína, que é mais solúvel em água e facilmente excretada através da urina ⁽⁵³⁾⁽⁷⁴⁾.

Estão atualmente disponíveis, como terapia de reposição enzimática, duas uricases recombinantes, rasburicase e pegloticase, que contribuem para a redução dos níveis séricos de AU ⁽⁵⁶⁾.

3.8.3.3.1 Pegloticase

Trata-se de uma uricase desenvolvida especificamente para o tratamento da gota, administrada por via intravenosa (IV) quinzenal a mensalmente, cuja eficácia e segurança estão comprovadas nos casos severos de gota que não responde à terapêutica hipoureçemiante oral, ou quando as restantes opções são contra-indicadas ou ineficazes. Demonstrou reduzir profundamente o urato sérico, resolver tofos, reduzir a contagem de articulações doloridas e tumefactas e diminuir a dor ⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾⁽⁵¹⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁷⁴⁾.

A pegloticase atua rapidamente conseguindo, em apenas 24 horas, diminuir o urato sérico para níveis quase indetectáveis. Após alguns meses de tratamento, a pegloticase esgota as reservas de AU no organismo, reduz ou interrompe as crises e resolve tofos, o que se traduz numa melhoria significativa da qualidade de vida de quem sofre desta patologia. Além disso, também diminui significativamente a TA mas não tem efeito significativo na função renal ⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾⁽⁹⁵⁾.

A pegloticase, administrada com 250 mL de soro fisiológico, pode ser usada na DRC avançada, inclusive em pacientes em diálise, sem que seja necessário ajuste de dose. Em contrapartida deve ser usada com cautela em indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva, pelo que é aconselhável a monitorização apertada destes doentes após administração ⁽³⁹⁾⁽⁷⁴⁾.

A duração do tratamento recomendada é de 6 meses, após os quais, os pacientes são transferidos novamente para a terapêutica hipoureçemiante oral ⁽⁷⁴⁾.

As reações de hipersensibilidade a este fármaco estão intimamente correlacionadas com os níveis crescentes de AU sérico, portanto, pelo que se aconselha a avaliação deste parâmetro antes de cada administração. Caso este apresente valores superiores a 6 mg /dl sucessivamente, o tratamento deve ser descontinuado ⁽⁷⁴⁾.

A utilização de pegloticase está contra-indicada em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Por esse motivo, os indivíduos com risco para essa afecção devem ser submetidos a uma triagem prospectiva antes de iniciar o tratamento, para minimizar a ocorrência de anemia hemolítica ⁽⁵¹⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁷³⁾⁽⁷⁹⁾.

A principal limitação da pegloticase reside na imunogenicidade e no desenvolvimento de anticorpos anti-pegloticase. Os anticorpos anti-pegloticase afetam adversamente a farmacocinética do medicamento, resultando no aumento da depuração do fármaco, perda de eficácia e reações de hipersensibilidade à administração, que podem ser evitadas pela administração concomitante com imunossuppressores como o metotrexato e azatioprina e possivelmente micofenolato e ciclosporina. Por outro lado, acredita-se que as reações à administração sejam reduzidas pela pré-medicação com anti-histamínicos e corticosteroides ⁽³⁹⁾⁽⁴³⁾.

A continuidade do tratamento pode levar ao desenvolvimento de anticorpos e, conseqüente, à perda de eficácia. Devido às limitações da sua utilização, este fármaco deve reservar-se para as situações que necessitam de uma rápida redução dos cristais ⁽⁴³⁾⁽⁵⁶⁾. Apesar da sua inquestionável eficácia, foi retirada do mercado europeu em 2016 ⁽³⁹⁾.

3.8.3.3.2 Rasburicase

A rasburicase é uma enzima urato-oxidase produzida por modificação genética da estirpe *Saccharomyces cerevisiae* ⁽³⁹⁾⁽⁶¹⁾⁽⁹⁶⁾.

Está aprovada para tratamento e profilaxia da hiperuricemia, para prevenir insuficiência renal aguda. É administrado em adultos, crianças e adolescentes (com idades entre os 0 e 17 anos) com doenças malignas hematológicas que apresentem um risco de aumento súbito dos níveis de AU no início da quimioterapia. Mas geralmente não é usada na gota devido à sua imunogenicidade ⁽³⁹⁾⁽⁹⁶⁾.

A dose recomendada é de 0,2 mg por quilograma de peso corporal, tanto em crianças como em adultos, uma vez por dia por perfusão, durante um período máximo de sete dias. A duração do tratamento é ajustada dependendo dos níveis de AU no sangue do doente e da avaliação médica. A perfusão deve ter a duração de 30 minutos. Não é necessário proceder a um ajuste da dose em doentes com afeção renal ou hepática ⁽⁹⁶⁾.

O AU é um subproduto da degradação das células. Os doentes sujeitos a quimioterapia podem apresentar um risco de lise tumoral rápida, em que várias células cancerígenas são fragmentadas ao mesmo tempo, o que causa um aumento súbito de AU no sangue e provoca, conseqüentemente, danos nos rins. Este medicamento diminui os níveis de AU para valores inferiores aos níveis normais e, através deste mecanismo, reduz a hipótese de desenvolvimento de insuficiência renal devido à precipitação de cristais de AU nos túbulos renais como consequência da hiperuricemia. A rasburicase é uma enzima que transforma o AU em alantoína, a qual é facilmente excretada por via renal na urina. Isto ajuda a reduzir os níveis de AU no sangue, reduzindo assim a carga a que os rins ficam sujeitos e evitando danos nos mesmos ⁽⁹⁶⁾.

Na presença de tumor, a lise deste pode também resultar em hiperfosfatemia, hipercaliemia e hipocalcemia e a rasburicase não é diretamente eficaz no tratamento destas anomalias. Assim, os doentes devem ser rigorosamente monitorizados ⁽⁹⁶⁾.

Tal como outras proteínas, a rasburicase tem a capacidade de induzir respostas alérgicas no ser humano, tais como anafilaxia, incluindo choque anafilático com potencial desfecho fatal. Em caso de reação alérgica grave, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e iniciada terapêutica apropriada. Deve ser utilizado com precaução nos doentes com história de alergias atópicas ⁽⁹⁶⁾.

Atualmente, os dados disponíveis sobre os doentes sob tratamento repetido com os diferentes esquemas de tratamento recomendados são insuficientes. Além disso, a administração prolongada deste medicamento poderá desencadear reações de hipersensibilidade devido à formação de anticorpos anti-rasburicase, o que reduz a adesão e a eficácia da terapêutica ⁽⁵⁶⁾. As reações alérgicas e a formação de anticorpos são potenciais complicações ⁽⁵²⁾⁽⁷³⁾⁽⁷⁹⁾.

A rasburicase é administrada simultaneamente como tratamento de suporte com a quimioterapia citostática das doenças malignas em estado avançado, pelo que a causalidade dos efeitos adversos é difícil de avaliar devido ao número significativo de acontecimentos adversos esperados devido à doença subjacente e ao próprio tratamento. As reacções adversas mais frequentemente notificadas foram náusea, vômitos, cefaleias, febre e diarreia. Nos ensaios clínicos, a rasburicase provocou raramente alterações hematológicas tais como hemólise, anemia hemolítica e meta-hemoglobinemia ⁽⁹⁶⁾.

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Sendo a rasburicase ela própria uma enzima, não será um candidato provável a interações fármaco-fármaco ⁽⁹⁶⁾.

3.8.3.4 Fármacos em investigação com potencial para tratamento da hiperuricemia

Existem medicamentos, que não foram especificamente aprovados para uso na gota, mas com efeitos uricosúricos secundários baseados em sua farmacodinâmica. A seguir descrevem-se alguns exemplos, de uma forma breve.

3.8.3.4.1 Losartan

Losartan é o único antagonista do receptor da angiotensina-2 que demonstrou ter a capacidade de reduzir a uricemia e aumentar a excreção renal de urato (ação uricosúrica leve) na dose de 50 mg / dia. No entanto, o impacto clínico dessa redução também não é conhecido. Por outro lado, é importante lembrar que muitos pacientes com hipertensão arterial são tratados com diuréticos tiazídicos, que podem causar hiperuricemia. O uso de losartan nesses pacientes demonstrou ser benéfico tanto na prevenção do aumento da uricemia quanto no controle da hipertensão ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁹⁷⁾.

3.8.3.4.2 Fenofibrato, Atorvastatina, Inibidores do co-transportador de sódio-glucose 2 (SGLT2), Acido Ascórbico (vitamina C)

O fenofibrato, atorvastatina, inibidores de SGLT2 como canagliflozina, dapagliflozina e empagliflozina e vitamina C também demonstraram efeito uricosúrico, inibindo a reabsorção de UA pelo URAT1, e por isso capacidade de reduzir a uricemia, através do aumento da eliminação do AU, o que é de grande interesse em pacientes com dislipidemias, diabetes e hiperuricemia concomitante ⁽²⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁹⁷⁾.

3.8.3.4.3 Arhalofenato

O arhalofenato inibe a reabsorção de AU no túbulo renal proximal, ao interagir com o OAT4 e URAT2, assim como a libertação de IL- β estimulada pela presença de cristais de urato ⁽⁴³⁾⁽⁹⁸⁾.

Este fármaco pode ser relevante no controlo da gota em idosos, uma vez que estes geralmente são incapazes de tolerar a colquicina a longo prazo como profilaxia de crise aguda de gota e frequentemente têm contra-indicações para corticosteroides e AINEs ⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾.

No entanto, estudos demonstraram que o alopurinol garante uma maior redução do AU sérico do que o arhalofenato, e este oferece perspectivas mais promissoras em combinação com um inibidor da XO ⁽⁴³⁾⁽¹⁰¹⁾.

Recentemente, um estudo aberto de fase 2 de 12 semanas mostrou que 800 mg de arhalofenato co-administrado com 40 mg ou 80 mg de febuxostate exerce um efeito mais pronunciado sobre o AU sérico, sem mortes relatadas nem eventos adversos graves e sem aumento clinicamente relevante da creatinina. O arhalofenato está atualmente em ensaios clínicos de fase III para o tratamento da gota como terapia adjuvante ao febuxostate ⁽⁴³⁾⁽¹⁰²⁾.

3.8.3.4.4 Verinurad

O verinurad é um inibidor seletivo do URAT1 atualmente em desenvolvimento para o tratamento da gota e da hiperuricemia assintomática. É um dos inibidores de URAT1 mais potentes já identificados e é altamente específico para URAT1 ⁽⁴³⁾.

Os testes *in vivo* demonstraram que uma única dose de verinurad 40 mg reduziu o AU sérico em 62%, enquanto que doses múltiplas de verinurad 10 mg atingiram uma redução nos níveis de AU sérico de aproximadamente 61%, sendo bem tolerado em todas as doses e sem efeitos adversos graves nem dados laboratoriais ou eletrocardiograma (ECG) anormais ⁽⁴³⁾⁽¹⁰³⁾.

Além disso, na co-administração com 300 mg de alopurinol, verinurad (2,5–20 mg) demonstrou produzir uma redução dependente da dose no AUS, sem casos de elevação da creatinina sérica ⁽⁴³⁾⁽¹⁰⁴⁾.

Embora em monoterapia, o verinurad tenha resultado em reduções significativas de AU, ocorreram várias reações adversas a nível renal ⁽⁴³⁾⁽¹⁰⁵⁾.

3.8.3.4.5 Ulodesin

Ulodesin é um inibidor da PNP (do inglês *purine nucleoside phosphorylase*), que segundo estudos de fase II demonstrou a sua eficácia em comparação com o alopurinol. A este fármaco está associada ocitopenia. ⁽⁴²⁾.

3.8.3.4.6 3,4-Di-hidroxi-5-nitrobenzaldeído (DHNB)

O DHNB é um novo e poderoso IXO com um mecanismo de ação ainda sob investigação, mas que parece ser semelhante ao alopurinol. Alguns estudos sugeriram que o DHNB tem baixa toxicidade e aumenta a eficácia terapêutica, mesmo em baixas doses, em co-administração com alopurinol. Além disso, o DHNB tem capacidade antioxidante e reduz a produção de radicais livres a fim de limitar o dano celular. No entanto, embora pareça ser extremamente seguro e eficaz em estudos *in vivo*, nenhuma informação acerca do seu impacto em humanos está disponível ainda ⁽⁸⁹⁾.

4. Fitoterapia

4.1 Contextualização Histórica

O termo fitoterapia surge por junção dos termos gregos *phyton*, que significa “planta”, e *therapeia*, "tratamento", consiste na utilização de suplementos ou medicamentos à base de plantas, sob a forma de infusões, cápsulas, comprimidos, entre outros, para tratar ou prevenir diversos problemas que afetam o corpo humano ⁽¹¹⁾.

Como é do conhecimento geral, o recurso às propriedades curativas das plantas - plantas medicinais, anda de mãos dadas com a existência do Homem. A par do seu uso na alimentação em prol das suas necessidades, o homem primitivo foi ao longo do tempo, reunindo conhecimento acerca do reino vegetal e com base na sua experiência, desvendou progressivamente as suas propriedades terapêuticas. As civilizações primitivas acreditavam ser possível deduzir as propriedades das plantas a partir das sua morfologia. As ilações foram sendo transmitidas ao longo das gerações ⁽¹⁰⁶⁻¹²⁵⁾.

A fronteira entre o conceito de planta medicinal e planta alimentícia é ténue. Como é o caso da *Lactuca sativa*, também conhecida por alface que é usada na maior parte das nossas saladas, bem como em outras formas para ser usada como sedativo; *Taraxacum officinale*, conhecido como dente-de-leão é utilizado frequentemente em saladas em França bem como é usado como planta medicinal com efeitos depurativo e diurético; *Avena sativa*, conhecida com

aveia, consumida sob a forma de flocos alimentares, a qual é utilizada em Fitoterapia pelas suas propriedades calmantes ⁽¹¹⁵⁻¹¹⁹⁾.

Fortes evidências pré-históricas indicam que o uso medicinal de plantas remonta ao período Paleolítico, e dão conta que os primeiros documentos escritos mostram que esta prática ocorria na Mesopotâmia há mais de 5000 anos, na China por volta do ano 3000 a.C. e na Índia cerca do ano 1900 a.C. ⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁶⁾⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾.

Foi na Mesopotâmia (atual Iraque) que os primeiros textos sobre as propriedades das plantas medicinais, foram redigidos na escrita cuneiforme e gravados em placas de argila, pela Civilização Suméria ⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁶⁾⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾.

São muitos os documentos, como por exemplo o tão conhecido Papiro de Ebers escrito por volta do ano 1550 a.C., que atestam a prática comum da fitoterapia na Grécia Antiga e no Império Romano ⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁶⁾⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾.

O “Pai da Medicina”, Hipócrates, médico grego (460-377 a.C.), compilou na sua obra *Corpus Hipocratium*, o remédio vegetal para cada efemeridade ⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁶⁾⁽¹²⁶⁾⁽¹²⁵⁾.

O célebre médico romano Galeno (séc. II e III) (160 e 180 d.C), com “fórmulas ou preparações galénicas”, demonstrou ser possível a incorporação de plantas em preparações galénicas que tem como solventes álcool, água ou o vinagre ⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁶⁾⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾.

Já Teofrasto, filósofo grego, deu o seu contributo com “*História das Plantas*”, na qual descreveu detalhadamente os seus efeitos tóxicos e propriedades curativas ⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁶⁾⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾.

Mas foi através de Dioscórides, que se atingiu um marco histórico no conhecimento de novos fármacos que ainda hoje se utilizam, com o tratado “*de Matéria Médica*”, onde descreveu mais de 600 produtos de origem vegetal, animal e mineral, e respetivas indicações terapêuticas ⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁶⁾⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾.

Para além das civilizações supracitadas, também as civilizações orientais, nomeadamente a chinesa e a indiana, muito contribuíram e contribuem para o desenvolvimento da fitoterapia ⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁶⁾⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾.

Em Abril de 1563, o médico renascentista português, Garcia de Orta com a obra "Colóquios dos Simples e Drogas he Cousas Medicinais da Índia", deu a conhecer espécies de plantas da Índia e a sua aplicação na Medicina ⁽¹²⁷⁾.

No início do séc. XVI, Paracelso, médico suíço, correlacionou as potencialidades das plantas com a sua morfologia. Em 1735, todos os esforços de Lineu para classificar hierarquicamente o reino animal, vegetal, e mineral culminaram na publicação do *Systema naturae per regna tria naturae, secundum classes, ordines, genera, species, cum characteribus differentiis, synonymis, locis* ⁽¹²⁶⁾.

Durante milhares de anos, a Fitoterapia foi a principal fonte de remédios para prevenir ou combater inúmeras doenças que assolaram o ser humano. E ainda é utilizada de forma ampla e com sucesso, para quem a medicina ocidental não é acessível, preferem uma alternativa, ou cujas culturas dão primazia à medicina popular, e que fazem uso dos conhecimentos ancestrais transmitidos através das gerações ⁽¹¹⁵⁻¹¹⁹⁾.

No séc. XIX, ambas recusando as causas sobrenaturais como origem da doença, a medicina convencional e a medicina natural passaram a seguir caminhos paralelos com a recusa da medicina natural em recorrer a substâncias de origem química no tratamento da doença. A medicina convencional e a medicina natural, nomeadamente a fitoterapia, têm o seu próprio papel, que em muitas situações é complementar ⁽¹²⁸⁾.

Nos países desenvolvidos, com o advento da química moderna nos finais do século XIX e a descoberta de novos medicamentos que eram considerados milagrosos, tais como os antibióticos, há o desenvolvimento da indústria farmacêutica, a fitoterapia foi relegada para segundo plano, e passou a ser vista como segundo plano, “mezinha” de qualidade incerta ou duvidosa. As razões para isso eram que compostos puros eram facilmente obtidos, modificações estruturais para produzir drogas potencialmente mais ativas e seguras podiam ser facilmente realizadas juntamente com o poder económico das empresas farmacêuticas cada vez mais forte ⁽¹¹⁵⁻¹¹⁹⁾.

Contudo, esta desvalorização da Fitoterapia, foi breve. Voltou a surgir a Fitoterapia como uma forma complementar à medicina convencional juntamente com o interesse cada vez maior das pessoas por produtos naturais ⁽¹⁰⁶⁾⁽¹¹⁵⁻¹¹⁹⁾.

Por outro lado, um número considerável de fármacos utilizados pela medicina convencional tem origem em princípios activos extraídos de plantas medicinais ou que servem de molde para a síntese química de moléculas. A Aspirina® é, entre muitos outros, um exemplo deste tipo de fármacos, o seu princípio activo, ácido acetilsalicílico, que hoje é industrialmente produzido por síntese química, resultou de modificações de moléculas que se encontram na casca e folhas do salgueiro-branco (*Salix spp.*) ao qual se atribuem propriedades analgésicas já desvendadas pelos Sumérios e descritas e prescritas por Hipócrates. Estes compostos serviram de modelo para a síntese de outros princípios ativos com propriedades semelhantes às da Aspirina® ⁽¹¹³⁾⁽¹¹⁶⁻¹¹⁹⁾⁽¹²⁵⁾⁽¹²⁶⁾.

Só após os anos 70, a utilização das plantas para fins medicinais, re-encontrou um sucesso incontestável, que ainda hoje se mantém ⁽¹¹⁵⁻¹¹⁹⁾.

4.2 A Fitoterapia na Gota

A partir de artigos de revisão que relatam o uso de plantas no tratamento da gota em áreas geográficas distintas como China, Malásia, Índia, Marrocos, Irão e Paquistão, seja pelo seu uso empírico, seja porque através de estudos *in vitro* e/ou *in vivo* revelam ter potencial inibitório sobre a XO ou IL-6, atividade anti-inflamatória ou uricosúrica, construiu-se o Quadro que compila estes dados e que se encontra em anexo. Na presente secção, estes dados estão compilados em gráficos que permitem observar as famílias onde se encontram as plantas predominantes usadas no tratamento da gota, bem como as espécies mais usadas, as partes da planta utilizadas, e os mecanismos de ação (quando são estudados, quer *in vitro* quer *in vivo*).

A Figura 4.1 representa o número de espécies vegetais distribuídos por família. É de notar que as famílias onde se encontram mais espécies, sendo por isso mais representativas são, por ordem decrescente, Fabaceae e Lamiaceae (ambas com 25 espécies cada) e Asteraceae com 20 espécies ⁽⁹⁷⁾⁽¹²⁹⁻¹³⁶⁾.

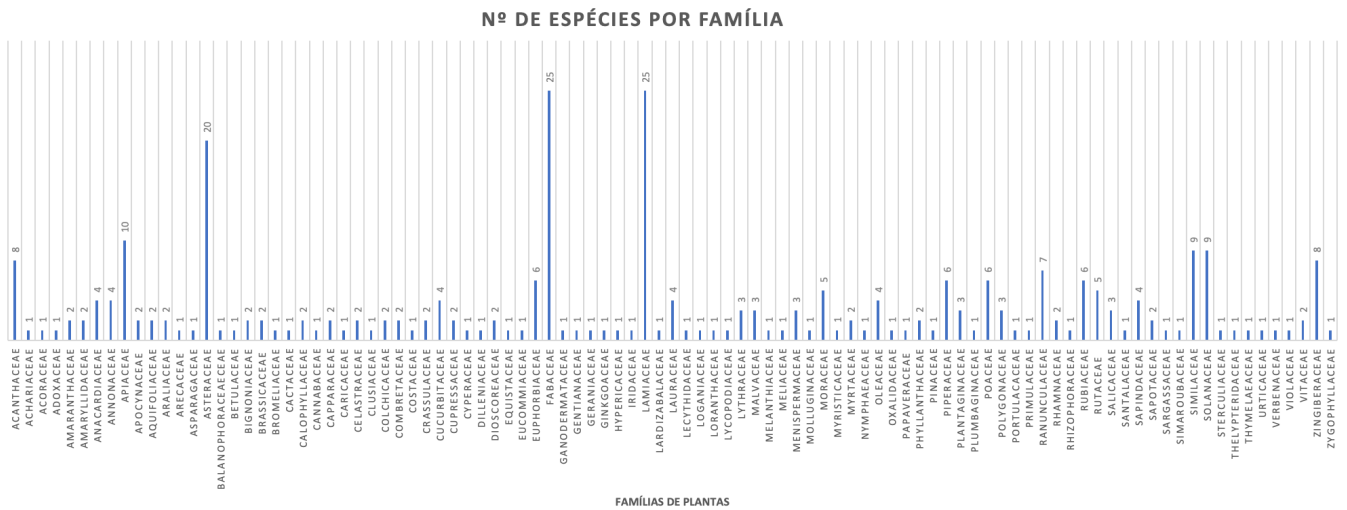


Figura 4.1 - Número de espécies distribuídas por família ⁽⁹⁷⁾(129-136).

As espécies da família Asteraceae utilizadas no tratamento da gota e que estão presentes em simultâneo em vários países são *Artemisia vulgaris*, *Arctium lappa* e *Blumea balsamifera*, embora no mesmo continente (Ásia). Este facto também pode dever-se aos artigos de revisão considerados para este trabalho. Assim, a espécie *Artemisia vulgaris* tem sido utilizada na China e na Malásia, ao passo que a espécie *Arctium lappa* é usada na China e na Índia, e a espécie *Blumea balsamifera* usada na China, Índia, Malásia e Paquistão ⁽¹²⁹⁾(131)(133)(134).

As espécies da família Fabaceae descritas com ação anti-gota e que estão presentes em simultâneo em vários países são *Adenanthera payonina*, *Caesalpinia sappan*, *Cassia fistula*, *Erythrina stricta*, *Phaseolus vulgaris*, *Trigonella foenum-graecum*. As espécies *Adenanthera payonina* e *Cassia fistula* são usadas quer na Índia quer na Malásia. As espécies *Caesalpinia sappan* e *Erythrina stricta* são também usadas na China. A espécie *Phaseolus vulgaris* é usada no Irão e na Malásia, ao passo que a espécie *Trigonella foenum-graecum* é usada no Irão e na Índia ⁽¹²⁹⁾(132-135).

As espécies vegetais da família Lamiaceae que são usadas por vários países incluem *Pogostemon Cablin (Blanco)*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia miltiorrhiza*, *Teucrium polium* e *Vitex negundo*. As espécies *Pogostemon Cablin (Blanco)*, *Salvia miltiorrhiza* e *Teucrium polium* são usadas com ação anti-gota na China e no Paquistão. *Pogostemon Cablin (Blanco)* também tem sido referida na Malásia, ao passo que *Vitex negundo* tem sido usada na Malásia e

China. *Rosmarinus officinalis* é a única espécie que foi encontrada nos artigos de revisão consultados a ser usada quer no Norte de África (Marrocos) quer na Ásia (Índia) ⁽⁹⁷⁾⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾ (133-135).

Os dados encontrados nestes trabalhos de revisão podem querer indicar que alguma atividade anti-gota estas espécies vegetais devem apresentar por serem referidas em países distantes (Malásia, Paquistão, Índia, Marrocos) ⁽⁹⁷⁾⁽¹²⁹⁻¹³⁶⁾.

Relativamente à parte da planta mais utilizada, sabe-se que são por ordem decrescente (Figura 4.2) as folhas, planta inteira, sementes, partes aéreas e rizoma. Contudo, outras partes das plantas têm sido usadas: flores, fruto, raiz, caule, tronco, galho, casca da árvore/tronco, polpa dos frutos, cascas de fruta madura, as bagas, erva, pericarpo, tubérculos, pecíolos, cerne da madeira, cascas de fruta verde, frutos verdes, pó de frutos secos, vagens, bolbos, madeira sem casca, folhas secas, endosperma, eixo de inflorescência, cálice, córtex da raiz, noz, botões de flores, talos, estigma, estames, porção comestível ⁽⁹⁷⁾⁽¹²⁹⁻¹³⁶⁾.

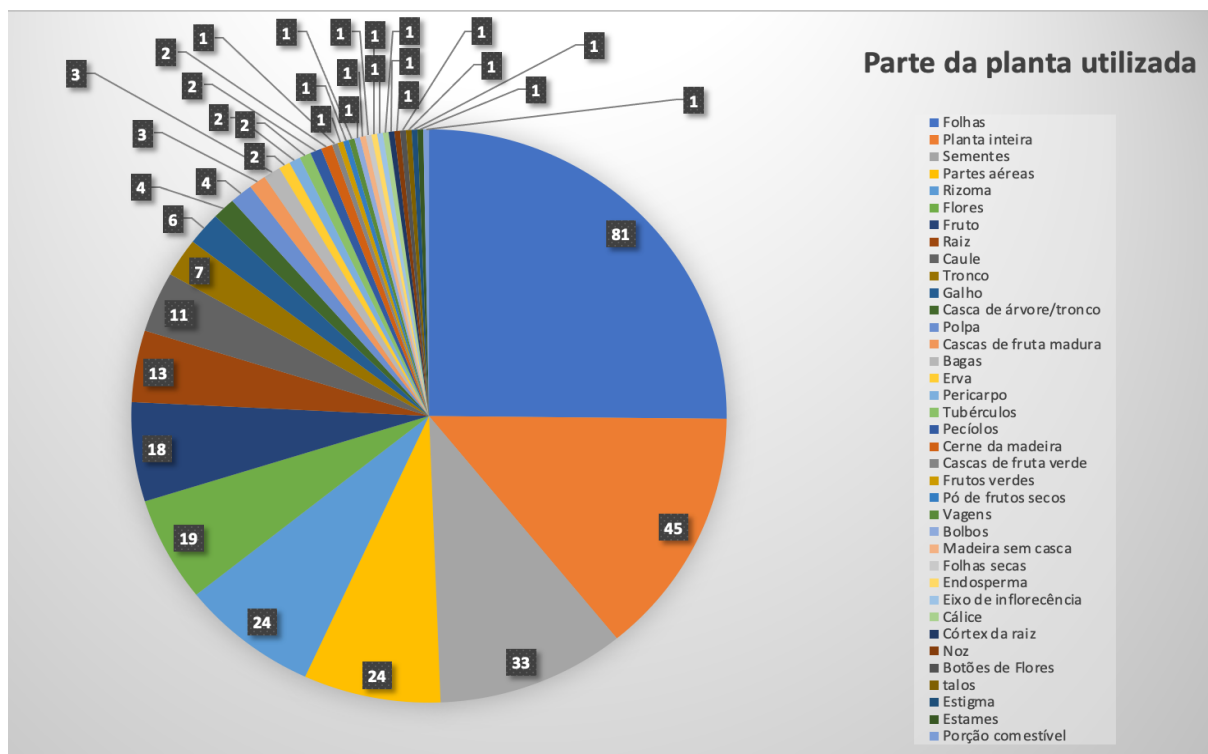


Figura 4.2 - Partes das plantas utilizada ⁽⁹⁷⁾⁽¹²⁹⁻¹³⁶⁾.

Da consulta dos artigos de revisão, verificou-se que para a mesma espécie vegetal pode haver várias partes da planta a serem usadas para extrair os princípios ativos. Por exemplo, para *Arctium lappa* verificou-se que na China os estudos foram feitos com as sementes ao passo que na Índia, o estudo foi feito com as raízes. Para a espécie *Blumea balsamifera*, na China e no Paquistão foram usadas as partes aéreas, ao passo que na Malásia e na Índia apenas as folhas foram usadas. Outro exemplo, é para a espécie *Erythrina stricta* em que na China e na Malásia foram utilizadas as folhas e na Índia foram as raízes. O mesmo exemplo para *Rosmarinus officinalis* L em que na Índia, as partes aéreas foram utilizadas e em Marrocos foram as folhas (97)(129)(131)(133-135).

Quanto ao tipo de solvente para a extração dos compostos bioativos, o metanol destaca-se dos restantes solventes, seguido logo por água e o etanol (Figura 4.3). Outros solventes são também usados mas com menor expressão: acetato de etilo, diclorometano, clorofórmio, hexano, éter de petróleo, butanol, acetona, solução hidroalcoólica com diversas proporções água/etanol (97)(129-136).

O método e o tipo de solvente utilizado para extração, influenciam a inibição da XO e o tipo de compostos extraídos da planta, respetivamente. Se por um lado, o metanol e o etanol revelaram maior capacidade de extração de inibidores da XO qualquer que seja a parte da planta utilizada, por outro lado, o extrato metanólico foi considerado mais ativo do que os extratos hidroalcoólicos e aquosos. Embora os extratos metanólicos e etanólicos tenham maiores taxas de atividade inibitória da XO, a segurança é a principal preocupação da indústria farmacêutica, dado que estes são depressores do sistema nervoso, e por isso prejudicam a transmissão dos sinais nervosos, desencadeando a supressão respiratória. Para além disso, o metanol é um solvente tóxico que pode perturbar o equilíbrio ácido-base do organismo sendo, por isso, extremamente importante identificar um solvente menos tóxico (129).



Figura 4.3 - Tipo de solvente para a obtenção dos extratos vegetais ⁽⁹⁷⁾⁽¹²⁹⁻¹³⁶⁾.

O mecanismo de ação mais descrito é o da ação anti-gota comprovada pelo seu uso tradicional (Figura 4.4), seguido pela redução da formação de AU, inibição da XO, atividade anti-inflamatória devido à inibição do TNF- α , IL-8 e IL-1 β , redução dos níveis de urato sérico, atividade uricosúrica, diminuição do edema no tornozelo ou da pata do rato, diminuição da reabsorção de urato, atividade antioxidante, atividade analgésica e redução dos níveis de AU na urina. Para a mesma espécie vegetal, pode haver a descrição de modos de ação dos extratos diversos conforme o local onde se fez o estudo. Isto pode revelar que os extratos podem ter ação biológica através de diferentes mecanismos ⁽⁹⁷⁾⁽¹²⁹⁻¹³⁶⁾.

Por exemplo, na espécie *Arctium lappa* enquanto os dados mostram que na China, o mecanismo observado foi o da inibição do TNF- α e IL-6, na Índia foi descrita a capacidade dos extratos inibirem a atividade da XO. Para a espécie *Erythrina stricta* na Malásia verificaram a espécie reduz significativamente os níveis de AU sérico e ação inibitória forte sobre a XO hepática do murganho, ao passo que na Índia, um estudo usando extratos da mesma espécie não observaram o potencial de inibição sobre a XO, como no estudo feito na Malásia. O mesmo comportamento foi também descrito para a espécie *Trigonella foenum-graecum* em que no Irão

os extratos apresentavam capacidade de inibir a XO, ao passo que na Índia não foi observada tal ação de inibir a XO ⁽¹²⁹⁾⁽¹³²⁻¹³⁵⁾.

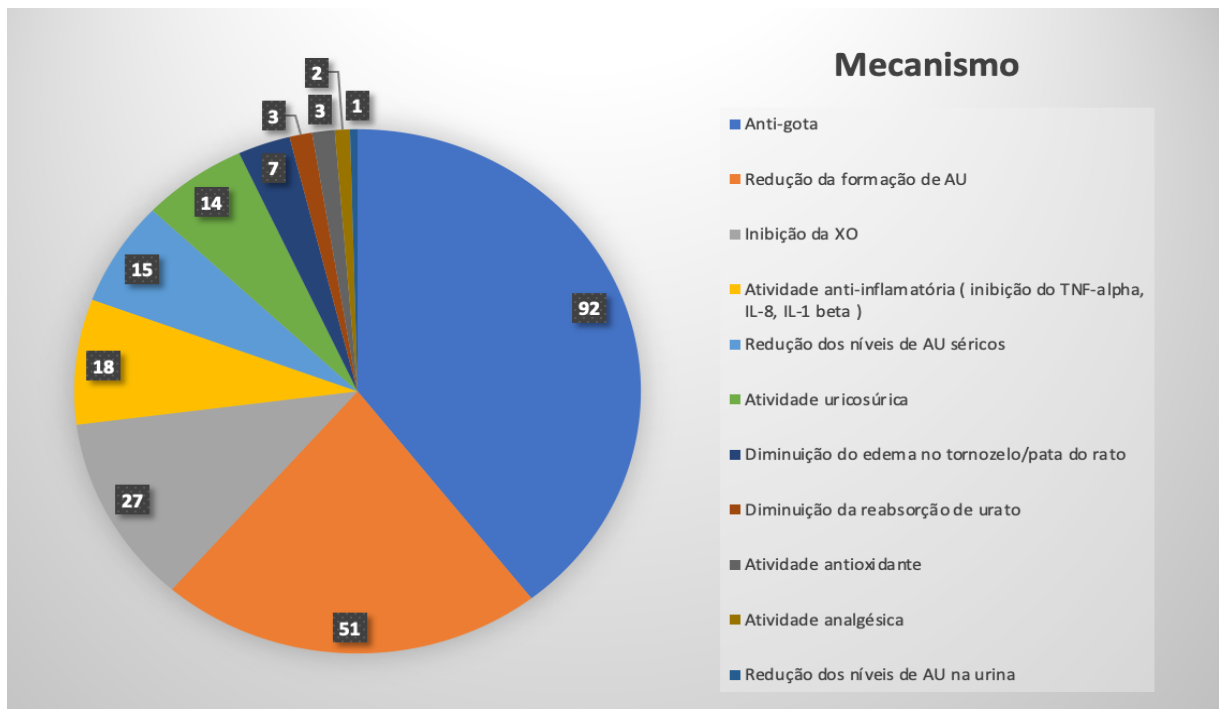


Figura 4.4 - Mecanismo de ação observado ⁽⁹⁷⁾⁽¹²⁹⁻¹³⁶⁾.

A ação anti-gota das plantas medicinais em anexo deve-se a mecanismos como, a diminuição da produção de AU pela inibição da XO, os efeitos uricosúricos e atividades anti-inflamatórias ⁽⁸⁾.

Várias substâncias derivadas de plantas revelaram potencial anti-gota. Nos estudos *in vitro*, os flavonóides, alcalóides, óleos essenciais, compostos fenólicos, taninos, glucosídeos iridóides e cumarinas demonstraram potencial anti-gota pela sua ação inibitória sobre a XO, enquanto os linhanos, triterpenóides e a luteína atuam como anti-inflamatórios. Nos estudos *in vivo*, os óleos essenciais, linhanos e taninos reduziram a formação de AU bem como ação uricosúrica, já os alcalóides revelaram simultaneamente capacidade de inibição da formação de AU, e efeitos anti-inflamatórios. Os compostos fenólicos e flavonóides inibem a produção de AU, apresentam efeitos anti-inflamatórios e uricosúricos ⁽⁸⁾.

As plantas contêm compostos bioativos capazes de entrar no sítio ativo da XO, produzindo um complexo XO-composto bioativo por meio de forças hidrofóbicas, ocupando o sítio ativo, evitando a entrada do substrato e inibindo síntese de AU ⁽⁹⁷⁾.

As espécies que são tradicionalmente em Marrocos para tratar a gota e que mostraram inibição da XO experimentalmente significativa: *Ailanthus altissima*, *Artemisia herba-alba*, *Capparis spinosa* L., *Caryophyllus aromaticus* L., *Citrullus colocynthis* L., *Colchicum autumnale* L., *Ginkgo biloba* L., *Hyssopus officinalis* L., *Lavandula angustifolia*, *Melissa officinalis* L., *Mentha spicinalis* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Smilax officinalis*., *Smilax medica*, *Smilax syphilitica*, *Smilax aristolochiifolia* Mill., *Smilax febrifuga* Kunth., *Smilax regelii* Killip e C.V. Morton, *Smilax aspera* L., *Solidago virgaurea* L., *Thymus vulgaris* L., *Urtica dioica* L. e *Zea mays* L. ⁽⁹⁷⁾.

Com base nos resultados da análise da atividade inibitória da XO, as seguintes plantas da Malásia mostraram mais de 85% de atividade inibitória sobre a XO, *Mormodica charantia* (96,50%), *Chrysanthemum indicum* (95,00%), *Cinnamomum cassia* (93,00%), *Kaempferia galanga* (90,60%), *Artemisia vulgaris* (89,30%) e *Morinda elliptica* (88,93%). Das restantes plantas estudadas, três exibiram pelo menos 80% de atividade, incluindo *Chrysanthemum sinense* (82,90%), *Zingiber officinale* (81,56%) e *Blumea balsamifera* (80,90%), enquanto *Olea europaea* e *Synsepalum dulcificum* exibiram atividade de 80,00%. Afirma-se que o seu potencial inibitório sobre a XO se deve à presença de compostos bioativos, tais como flavonóides, compostos fenólicos, como (polifenóis, tocoferóis e alcalóides,) taninos, cumarinas, luteolina e apigenina ⁽¹²⁹⁾.

Para além das plantas medicinais, também têm sido atribuídas propriedades benéficas para o tratamento da gota os alimentos descritos no Quadro 4.1. No mesmo Quadro estão descritos os metabolitos secundários aos quais têm sido atribuídos aqueles atributos.

Quadro 4.1 - Polifenóis provenientes da dieta e respetiva atividade anti-hiperuricemica (130).

No Quadro que se segue apresentam-se os alimentos ricos em polifenóis, e o seu modo de ação no sentido de diminuir a hiperuricemia.

Fonte vegetal	Constituintes	Resultados
Toranja	Naringenina	Inibição da XO
Laranja	Hesperetina	Sumo de laranja e Hesperetina diminuíram SUA e inibem LXO e LXDH
Sumo de limão	ND	Diminui o nível de SUA em ratos e voluntários
Romã	ND	Extrato metanólico de flor/sementes de romã inibem XO
Líchia	Oligonol	Inibição XO, diminuição SUA, diminuição da hiperuricemia e não afetou significativamente a clearance de creatinina
Mirtilo	ND	Diminuição do SUA
Cereja	ND	Diminuição do SUA, NO, hsCRP, mas sem impacto no TNF- α e na albumina sérica; Aumento a excreção urinária de urato; inibição da LXO e LXDH
Arando vermelho	ND	Inibição da XO
Sementes de uva	Procianidinas	Diminuição de SUA e inibição da LXO e LXDH
Sumo de uva roxa	ND	Inibição da XO
Bagas do mar	Galocatequina- (4 α -2) - floroglucinol, epigalocatequina- (4 β -2) -floroglucinol, catequina- (4 α -2) -floroglucinol, epicatequina- (4 α -2) -floroglucinol, galocatequina, epigalocatequina e catequina e epicatequina	A epigalocatequina- (4 β -2) - floroglucinol mostrou forte inibição de XO in-vitro

Goiaba	Quercetina, caempferol, catequina, quercitrina, rutina, luteolina, epicatequina, ácido caféico, ácido clorogénico e ácido gálico	Inibição da XO
Pera	ND	Inibição da XO
Anona	ND	Inibição da XO
Amora	Mulberrosídeo A	Diminuição do SUA, Ucr e aumento da excreção urinária de urato. Além disso, regulação reduzida de (mURAT1 e mGLUT9) e regulação aumentada de (mOCTN1, mOCTN2, mOCT1, mOCT2)
Manga	ND	Diminuição do SUA, inchaço do tornozelo, TNF- α e IL-1 β
Olho de dragão (Fruto)	Ácido gálico, corilagina e ácido elágico	Inibição da XO e aumento da excreção de urato por regulação reduzida de mGLUT9
Cebola	Quercetina-4'-O-monoglucosídeo, Quercetina-3, 4'-O-diglucosídeo, Isorhamnetina-3-glucosídeo	Extrato metanólico de cebola e resíduos de cebola mostrou forte inibição da XO
Batata doce roxa	Antocianinas; Cianidina 3-soforosídeo-5-glucosídeo e cianidina 3- (6 cafeoil-600-feruloil soforosídeo) -5-glucosídeo)	Inibição da XO, diminuição do SUA, LXA, BUN, Scr, infiltração de células inflamatórias nos rins e melhorou a fibrose intersticial. Além disso, diminuiu a regulação de (mURAT1 e mGLUT9) e aumentou a regulação de (OCTN2, mCT1); A antocianina inibe a XO.
Abobora cabaça	Terpenóides, compostos fenólicos	O extrato n-butanólico inibiu mais a XO em comparação com outros.
Salsa, Malva-judia, Alho-porro, Aipo	ND	Diminuição do SUA e inibição da XO
Brotos de Bróculos	ND	Inibição da XO

Gengibre	6-gingerol, 6-shogaol, 6-paradol	6-gingerol mostrou maior inibição da XO em comparação com outros compostos
Farinha de trigo	ácidos <i>trans</i> - e <i>cis</i> -ferúlico	Inibição da XO
Milho	Compostos fenólicos	Hirsutrina mostrou maior inibição da XO comparativamente aos restantes componentes.
Adlay	Ácido protocatecuico, ácido clorogénico, ácido vanílico, ácido cafeico, ácido p-cumárico e ácido ferúlico	O ácido clorogénico inibiu a XO, reduz o SUA, SCr e Ucr.
Soja, café	Genisteína	Inibição da XO
Chá verde	Ácidos clorogénico e ferúlico	Inibição da XO
Chá Pu-erh	Galocatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, ácido gálico, ácido 3, 4-dihidroxibenzóico e miricetina	Diminuição do SUA, inibição da LXO, regulação diminuída do URAT1 e mGLUT9.
Chá de ervas de rooibos	Aspalatina	Inibição da XO e diminuição do SUA.
Café	5-lactona 4-cafeoilada e 5-lactona clorogénica 3-cafeoilada; Pirogalol	Inibição da XO
Pó de chá verde	ND	Diminuição do SUA, LXO, regulação diminuída de (mURAT1) e aumentada de (mOAT1 e mOAT3).
Noz	Aldeído cumárico, ácido cumálico, aldeído cinâmico, 4-hidroxibenzaldeído	aldeído p-cumárico é um potente inibidor da XO e in-vivo reduziu o SUA.
Azeitonas	Ácido cafeico, Luteolina, Apigenina, Tirosol, Hidroxitirosol, Verbascosídeo	A oleuropeína é um potente inibidor da XO em comparação com outros compostos polifenólicos.
Gengibre seco inteiro, tomilho, alecrim, cardamomo, cravo e canela	ND	O extrato de cravo mostrou maior inibição da XO.

Estragão, canela, alecrim, manjeriço, orégãos, tomilho, pimenta branca e pimenta preta	ND	O extrato de estragão mostrou inibição mais potente da XO em comparação com outros.
Óleo de cássia	ND	Diminuição do SUA, LXDH, LXO.
Groselha indiana	ND	Diminuição do SUA.
Alecrim, açafraão, aipo (folhas e sementes), figo e canela	ND	O extrato de éter de petróleo de sementes de aipo mostrou maior atividade anti-hiperuricêmica em comparação com outros.
Graviola	ND	Inibição da XO.

ALT: transaminase de alanina, AST : Aspartato transaminase, BUN: Azoto ureico no sangue, GLUT9: transportador de glicose 9, hsCRP: proteína C-reativa altamente sensível, IL-1 β : Interleucina 1-beta, LXDH: xantina desidrogenase hepática, LXO: xantina oxidase hepática, MSU: urato monossódico, ND: não disponível, OAT1, OAT2, OAT3: transportadores de aniões orgânicos, PO: oxanato de potássio, Scr: creatinina sérica, SUA: ácido úrico sérico, SXO: xantina oxidase sérica, TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa, URAT1 : transportador de urato, XO: xantina oxidase

A hiperuricemia tem um impacto enorme para a saúde. É considerado um potente fator de risco para o desenvolvimento de gota e está dramaticamente associado ao desenvolvimento de muitas doenças crônicas, como tumores malignos, doenças cardiovasculares e insuficiência renal ⁽¹³⁰⁾.

Estudos recentes revelaram o impacto significativo dos polifenóis obtidos através da alimentação (por exemplo, antocianinas, ácidos fenólicos, flavonóides) no controlo dos níveis séricos de AU. Os polifenóis dietéticos são compostos que estão presentes principalmente em vegetais, frutas, cereais, nozes, leguminosas, sementes e especiarias. São cada vez mais estudados pelos seus potenciais efeitos terapêuticos contra muitas patologias. São classificados principalmente em i) ácidos fenólicos (por exemplo, ácido clorogénico, ácido elágico, ácido vanílico, ácido cafeico, ácido *p*-cumárico, ácido gálico, ácido hidroxibenzóico e ácido ferúlico), ii) estilbenos (resveratrol), iii) linhanos (secoisolariciresinol e matairesinol), iv) curcuminóides (curcumina), v) flavonóides (flavonóides: apigenina e luteolina), (flavonóis: quercetina), (flavononas: naringenina), (flavonóides: oligomérico, catequina e epicatequina), antocianinas (cianuretos), (flavanonóis: taxifolina), (isoflavonas: genisteína), vi) chalconas (florizina, chalcona naringenina). Os polifenóis dietéticos possuem forte atividade antioxidante e, por isso, potencial para eliminar EROs. Os polifenóis previnem o excesso de AU das seguintes formas: i) inibir a enzima responsável pela produção de AU (XO), ii) aumentar a excreção de AU e prevenir sua reabsorção no rim, iii) melhorar a excreção de UA via intestino ⁽¹³⁰⁾.

A estrutura dos polifenóis torna-os capazes de inibir XO, pois apresentam grupos hidroxilo em C-5 e C-7 e uma dupla ligação entre C-2 e C-3, essenciais para uma atividade inibitória sobre a XO significativa. Por outro lado, a atividade dos flavonóides como inibidores da xantina oxidase, como comprovado *in vitro* deve-se à ausência de um grupo hidroxilo no C-3, o que aumenta ligeiramente o seu efeito inibitório sobre a XO ⁽¹³⁰⁾⁽¹³⁵⁾.

Estruturalmente os grupos hidroxilo em posições C-5 e C-7 dos polifenóis são semelhantes aos dos grupos carbonilo nas posições C-2 e C-6 da xantina e, portanto, com alguma afinidade para o sítio ativo da XO ⁽¹³⁰⁾⁽¹³⁵⁾.

Polifenóis como quercetina, galangina, crisina, apigenina, galangina e pinobanksina formaram complexos com os aminoácidos por ligação hidrofóbica com a XO e, portanto, inibem a atividade de XO. O alto valor de pKa (> 8) e o forte momento dipolar longitudinal dos

compostos bioativos polifenólicos confere-lhes maior capacidade de inibir a XO. No entanto, alguns compostos como a galangina e o ácido elágico, que têm momento dipolar longitudinal fraco ou praticamente nulo, também podem inibir XO ⁽¹³⁰⁾⁽¹³⁵⁾.

Muitos dos polifenóis dietéticos que constituem os alimentos (frutas, vegetais, cereais, nozes e especiarias) podem facilitar a secreção de AU suprimindo ou estimulando os transportadores de urato (130). Está confirmado que os polifenóis dietéticos são muito úteis para o controlo dos níveis elevados de AU, contudo, a utilização de extratos brutos, o facto de se trabalhar com extrato bruto sem qualquer tipo de purificação prévia, não permite atribuir a que composto ou compostos são atribuídas as propriedades biológicas. ⁽¹³⁰⁾.

A maioria dos investigadores conduziram estudos *in vitro* e há falta de estudos abrangentes *in vivo*. Há falta de dados que explorem o efeito de frutas, vegetais, cereais, nozes, óleos vegetais, chá, café e extratos de especiarias na eliminação intestinal de AU. As vias e o mecanismo dos efeitos anti-hiperuricemicos dos polifenóis da dieta ainda não estão claros a nível celular ⁽¹³⁰⁾.

É aconselhável utilizar novas abordagens de separação, purificação e identificação de componentes biologicamente ativos de vegetais, frutas, cereais, nozes, óleos, café e chá. E depois de separados os diferentes tipos de polifenóis deve avaliar-se a sua eficácia *in vivo* para posteriormente se conseguir controlar a hiperuricemia. Além disso, a secreção de AU via intestino deve ser estudada, em vez de focar apenas na eliminação renal. Do mesmo modo, são necessários estudos mais abrangentes e com base nisso para projetar novas diretrizes ao nível da dieta que sejam realmente úteis para os pacientes com elevados níveis de AU ⁽¹³⁰⁾.

A partir dos estudos executados, concluiu-se que muitos compostos biologicamente ativos possuem atividade anti-hiperuricemica quase semelhante a fármacos sintéticos (por exemplo, alopurinol, etc.). No entanto, são necessários mais estudos para elucidar quais os compostos bioativos, e como é que os polifenóis interagem com as células. O Quadro 4.2 compila alguns dos compostos, agrupados por grupos, aos quais têm sido atribuídas capacidades para controlar a hiperuricemia através da inibição da enzima XO ⁽¹³⁰⁾.

Quadro 4.2 - Síntese por classe dos fitoquímicos com potencial para controlar a hiperuricemia através da inibição da enzima XO. (Adaptado de (131)).

Classe	Compostos Bioativos
Flavonóides	<p>Quercetina, isoquercitrina, quercetina-3-O-β-d-glucopiranosídeo, (2R, 3S) - () - 4'-O-metildiidroquercetina, (2R, 3R) - (+) - 4'-O metildiidroquercetina, (2R, 3R) - (+) - 4', 7-di-O metildi-hidroquercetina, (2R, 3R) - (+) - 7-O-metildi-hidroquercetina, 5,7,3', 5'-tetra-hidroxiflavonona, quercetina- 3,7,3'-trimetil éter, quercetina-3,3', 4'-trimetil éter, caemferol, caempferol 3-O-isorhamninoside, rhamnocitrin-3-O-isorhamninoside, rhamnetin-3-O-isorhamninoside, ammentoflavona, lonicerina, vitexina, isovitexina, acacetina, acacetina-3-O-α-l-ramnopiranosil- (1 → 6) -β-d-glucopiranosídeo, acacetina 7-O- (3-O-acetil-β-d- glucopiranosídeo, isorhamnetin, isorhamnetin-3-O-rutinoside, isorhamnetin-3-O-robinobioside, isorhamnetin-3-O-glucoside, isorhamnetin-3-O-α-l-rhamnopyranosyl- (1 → 6) -β-d-glucopiranoside, isoliquiritigenina, liquiritigenina, eupatilina, luteolina, luteolina 7-O-glicuronídeo, luteolina 7-O-rutinosídeo, luteolina 7-umohesperidosídeo, luteolina 7-O-glicosídeo, luteolina 40-O-glicosídeo, 5-hidroxi-6,7,3', 4'-tetrametoxiflavona, sa ponarina, carallidina, mahuannin A, ácido 3-O-cafeoilquínico, melanoxetina, 7,8,3', 4'-tetrahidroxiflavona, crisina, apigenina, baicaleína, baicalina, galangina, morina, miricetina, diosmetina, hiperina, rutina, genistein, naringenina, epifilocumarina-3-O-β-d-alopiranosídeo, tetrahydroamentoflavona e silibina</p>
Ácidos hidroxicinâmicos	<p>Ácido diidrocaféico, ácido clorogênico, cinarina, ácido 4-hidroxicinâmico, ácido 4-O-β-d-glucopiranosiltrans-cinâmico, ácido 1,4-di-O-cafeoilquínico, ácido 1,5-di-O-cafeoilquínico, metil 3, 4-di-O-cafeoilquinato, ácido 4-O-cafeoilquínico, ácido 3-O-cafeoilquínico, metil 3,5-di-O-cafeoilquinato, éster metílico do ácido clorogênico e 3,4-di-O-cafeoilquini</p>
Chalconas	<p>Okanin, isossalipurposide, aspalathin</p>
Terpenóides	<p>Albiflorin, paeoniflorin, braachyantheraoside B4, braachyantheraoside A3, 3-O-al-rhamnopyranosyl- (1 → 2) -al-arabinopyr anosyl-30- norolean-12,20 (29) -dien-28-oic acid, braachyantheraoside A1, braachyantheraoside A1, braachyantheraoside A1, , 5β, 19 β- epoxicucurbita-6,22,24-trien-3 α – ol, cucurbita-1 (10), 5,22, 24-tetraen-3α-ol), 3 β-hidroximultiflora-8-en- Ácido 17-óico, garcinieliptonas A, 24-metilenelanost-8-en-3β-ol e tansinona</p>
Saponinas	<p>Palidiflosídeo D, ilexsaponina C, prosapogenina, riparosídeo B, timosaponina J, smilaxquinosídeo A e smilaxquinosídeo C</p>
Taninos	<p>Ácido valoneico dilactona, ácido lágico, geraniina, corilagina e ácido gálico</p>

Alcaloides	Roemerina, costinonas A, costinonas B, isatinonas A, isatinonas B, indirubina, trisindolina e berberina
Stilbenes	Ácido cajaninstilbeno, vaticanol A e resveratrol

4.3 Plantas para a Gota em Portugal

Na presente secção, vão ser apresentadas uma série de plantas que entre outras aplicações, são utilizadas na gota. Para tal, no *Google* escreveu-se “Plantas usadas em Portugal para a gota.pdf”, de onde resultaram 34 artigos, particularmente de divulgação e algumas teses de mestrado e em que as plantas encontradas foram: *Ruscus aculeatus*, *Zea mays*, *Betonica officinalis*, *Taraxacum officinale*, *Aloe-vera*, *Fraxinus excelsior*, *Pinus pinaster*, *Cystitis scoparius*, *Dryopteris filix-mas*, *Populus tremuloides*, *Filipendula ulmaria* e *Primula vulgaris* (137-142).

É de salientar que algumas destas espécies também são referidas noutros países para o tratamebto da mesma patologia e referidas na secção anterior: *Fraxinus excelsior* também utilizada no Irão e *Zea mays* que é utilizada tanto no Irão como em Marrocos⁽¹³²⁾.

4.3.1 Aloe-vera

Nome científico: *Aloe vera* (L.) Burm.f.

Família: Asphodelaceae.

Origem: Arábia e nordeste de África.

Distribuição: Cultivada na Madeira. Em termos de distribuição geral está presente na América, Ásia, Europa, África e Austrália.

Partes da planta utilizadas: Seiva da planta fresca.



Figura 4.5 - *Aloe vera* (L.) Burm.f. (162)

Propriedades: Anti-séticas.

Uso tradicional: A seiva é colocada na planta do pé para aliviar as dores da gota; como desinfetante para a barba; como infusão em aguardente para os problemas de estômago; tomam o sumo como antitússico. Misturam a seiva com aguardente ou whisky e com mel de abelha, e bebem ou aplicam no local nos casos de cancro e problemas hematológicos, má circulação e varizes.

Advertências: Muito tóxico por via oral (cólicas, diarreia, hemorragias internas, erupções na pele, arritmia cardíaca, danos a nível renal e hepático, edema, perda de eletrólitos e desidratação, perda de potássio. Pode interferir com medicamentos como digoxina, diuréticos e laxantes, Glibenclamida, Antiretrovirais e Sevoflurano ⁽¹³⁷⁾.

4.3.2 Pinheiro-Bravo

Nome científico: *Pinus pinaster* Aiton

Família: Pinaceae

Distribuição: Litoral Mediterrânico e Atlântico, frequente em solos não calcários, matos, terrenos incultos.

Partes da planta utilizadas: Agulhas, gemas; seiva e lenho.

Propriedades: Antiséptico, balsâmico, diurético, excitante, expetorante, rubefaciente

Indicações terapêuticas: Bronquite, cabelos, cistite, fadiga, gota, pés, reumatismo, sudação ⁽¹³⁸⁾.



Figura 4.6.- *Pinus pinaster* (163)

4.3.3 Gilbardeira

Nome científico: *Ruscus aculeatus* L.

Família: Asparagaceae

Distribuição: Em Portugal, cresce espontaneamente em quase todo o território.

Partes da planta utilizadas: Rizoma, raiz, folhas.

Propriedades: Aperitivo, diurético, antipirético, vasoconstritor.

Indicações terapêuticas: Edemas, flebite, gota, hemorróidas, icterícia, litíase, menopausa, varizes.

Advertências: filtrar as preparações, inclusive aquelas que são para uso externo ⁽¹³⁸⁾.



Figura 4.7 - *Ruscus aculeatus* (164)

4.3.4 Giesteira-Comum

Nome científico: *Cystisus scoparius* L.

Família: Fabaceae

Distribuição: Em quase todo o território nacional, em solos não calcários, bem como em quase toda a Europa, Ilhas Canárias, Cabo Verde, Açores, Madeira e Ilhas Selvagens, Norte da América, Austrália e Sul de África.

Partes da planta utilizadas: Flores em botão, ramos jovens.



Figura 4.8 - *Cystisus scoparius* (165)

Propriedades: Cardiotónico, emético, depurativo, diurético, hipertensor, vasconstritor.

Indicações terapêuticas: Abscesso, albuminúria, edemas, fígado, gota, hipotensão, litíase renal, mordedura, reumatismo, rins, Tratamento de hemorragias pós-parto.

Advertências: Usar apenas as flores em botão antes do desabrochar, não exceder as doses indicadas, secagem em forno ténido. Provoca contracções fortes do útero e aumenta a tensão arterial, sendo a sua utilização contra-indicada na grávida e nos hipertensos, respetivamente⁽¹³⁸⁾.

4.3.5 Feto-Macho

Nome científico: *Dryopteris filix-mas* (L.)
Shott

Família: Dryopteridaceae

Distribuição: Norte e Centro de Portugal, em locais húmidos e sombrios. Bem como nas Zonas temperadas do Hemisfério Norte, Sudoeste da Índia e Cordilheira dos Andes.

Partes da planta utilizadas: Rizoma e folhas.

Propriedades: Adstringente, Antiparasitário, antihelmíntico, anti-inflamatório, antivírico, antibacteriano, repelente.

Indicações terapêuticas: Feridas, tratamento da hemorragia interna, sangramento uterino, papeira, gota, parasitose, reumatismo.

Advertências: Não administrar a crianças, não ultrapassar as doses recomendadas, não ingerir álcool durante o tratamento. Quanto à limpeza da planta deve ser sem água, e a secagem à sombra e ao ar livre. Pode conter substâncias carcinogénicas e retira a vitamina B do



Figura 4.9 - *Dryopteris filix-mas* (166)

organismo, podendo ter efeito sinérgico com fármacos que reduzem a absorção de vitamina B (138).

4.3.6 Prímula

Nome científico: *Primula vulgaris* Huds.

Família: Primulaceae

Distribuição: Sudoeste da Europa (desde a Noruega a sul de Portugal, a este da Alemanha, Ucrânia e Balcãs), Nordeste de África (Argélia) e Sudoeste da Ásia (Este da Turquia até ao Irão). Cresce à volta dos lameiros, nas clareiras de bosques e à beira da água.



Figura 4.10 - *Primula vulgaris* Huds. (167)

Partes da planta utilizadas: Raiz

Propriedades: antiespasmódicas, eméticas, adstringentes e antihelmínticas.

Uso Tradicional: Nos primórdios da medicina era usada para o reumatismo, paralisia muscular e gota. Antigamente a infusão das flores era considerada um excelente remédio contra distúrbios nervosos, nomeadamente a histeria. A infusão era feita de 5 a 10 partes das pétalas para 100 de água. Na medicina moderna a infusão da raiz é geralmente tomada em pequenas doses como um bom remédio contra cefaleias. Uma colher de chá do pó seco da raiz serve como emético.

Curiosidades: As folhas desta espécie são comestíveis (139).

4.3.7 Dente de Leão

Nome científico: *Taraxacum officinale*
Weber

Família: Asteraceae

Distribuição: Cresce em todo o mundo, em locais ruderalizados (entulhos e terras amanhadas), prados, matas, terrenos incultos e bermas da estrada, uma vez que é extremamente resistente à poluição.



Figura 4.11 - *Taraxacum officinale* Weber (168).

Partes da planta utilizadas: Raiz, folhas durante a Primavera, e a seiva/sumo no Outono. A raiz é um eficaz desintoxicante do fígado e da vesícula, ajudando a eliminar resíduos, desobstruindo os canais biliares. e estimulando os rins para a expulsão das toxinas via urina, é utilizada em casos que beneficiam com a diurese; as folhas estimulam o apetite e são úteis para combater dispepsias;

Propriedades: diuréticas, anti-inflamatórias, hepato-protetoras, estimulante de apetite. Laxativas e ligeiramente analgésicas. Os diuréticos costumam provocar uma perda considerável de potássio, o que não acontece com o dente de leão, já que esta planta tem um altíssimo teor deste mineral na sua composição.

Uso tradicional: A sua seiva leitosa serve para tratar verrugas e calosidades; as infusões de dente-de-leão estimulam o fluxo da bÍlis e auxiliam a digestão, combatendo a flatulência, digestões lentas ou mau funcionamento da vesícula biliar, evitando a formação de cálculos e ajudando a digerir gorduras, funcionam também como loção de limpeza para peles com tendência a acne e impurezas.

Indicações terapêuticas: Tratamento de disfunções hepatobiliares, como hepatite, cirrose litíase renal ou vesical; hemorroidas, gota, reumatismo, diabetes, obesidade, hipertensão, infecções urinárias (cistite), litíase renal e vesical; arteriosclerose, astenia, artrose, celulite, cistite, constipações, dislipidemias, distúrbios menstruais, gastrite, prisão de ventre, varizes, acne e dermatites como furunculoses, abscessos, urticária, psoríase, eczemas crónicos.

Advertências: Deve tomar-se em conta a acção diurética da raiz, particularmente em doentes que tomam cardiotónicos ou com hipertensão, pois pode haver descompensações. Podem-se usar as folhas desta planta em saladas ⁽¹³⁹⁾.

4.3.8 Barbas de milho

Nome científico: *Zea mays* L.

Família: Poaceae

Origem: Sudoeste do México

Distribuição: Região de trás-os-montes. Cresce em terrenos cultivados ou incultos.

Indicações terapêuticas: Cistite, inflamações da bexiga, gota, colesterol, níveis de ácido úrico elevados, diabetes ⁽¹⁴⁰⁾.



Figura 4.12 - *Zea mays* (169)

4.3.9 Betonica

Nome científico: *Stachys officinalis* (L.)Trevis [syn. *Betonica officinalis* L.]

Família: Lamiaceae

Distribuição: Região de trás-os-montes. Em termos de distribuição geral, está presente em grande parte da Europa, Sibéria, Cáucaso, Turquia e norte de África. Cresce em matos e matagais.



Figura 4.13 - *Betonica officinalis* (170)

Indicações terapêuticas: Azias, catarro brônquico, doença de chagas, cólicas, convulsões, delírio, dispepsia, dores, enxaquecas, gases, gota, gripe, histeria, indigestão, reumatismo, tuberculose, úlceras, varizes, vermes ⁽¹⁴⁰⁾.

4.3.10 Freixo

Nome científico: *Fraxinus excelsior* L.

Família: Oleaceae

Distribuição: Requer climas atlânticos de Verão húmido.

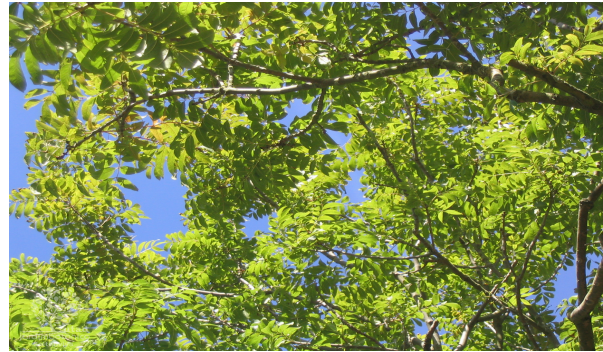


Figura 4.14 - *Fraxinus excelsior* L.(171)

Está presente na Europa não mediterrânica, exceto no extremo Norte, Sul e Este; em bosques húmidos; nas partes mais fundas dos vales ou em zonas baixas de encostas voltadas a Norte, podendo muito embora, ocupar encostas tendencialmente expostas a Sul se existirem reservas suficientes de humidade no solo; em solos férteis geralmente calcários; Cáucaso e Irão. Em Portugal é cultivada ao longo dos cursos de água e em vales.

Partes da planta utilizadas: Folhas e casca. As folhas são ricas em taninos, iridóides e vestígios de cumarinas, flavonoides, glúcidos, mucilagens. Já as cascas, têm maior quantidade de heterósidos cumarínicos e taninos.

Propriedades: As folhas têm ação especialmente diurética e uma leve ação anti-inflamatória. As cascas são responsáveis pela ação antipirética, analgésica e anti-inflamatória.

Indicações terapêuticas: Febre, úlceras cutâneas, doenças inflamatórias reumatismais e na gota.

Advertências: Está contraindicada em gastrites ⁽¹⁴¹⁾⁽¹⁴²⁾.

4.3.11 Ulmária

Nome científico: *Filipendula ulmaria* L.

Família: Rosaceae

Distribuição: Europa, exceto no litoral mediterrânico, presente também na América do Norte e Canadá; Sibéria, Mongólia, Cáucaso, Anatólia e Norte do Irão.

Cresce especialmente em locais sombrios e húmidos. Em Portugal pode ser encontrada principalmente no Minho e em Trás-os-montes.



Figura 4.15 - *Filipendula ulmaria* L (172)

Partes da planta utilizadas: partes aéreas floridas, que são constituídas por compostos flavónicos onde predominam o espireósido e a rutina, óleo essencial com aldeído salicílico, salicilato de metilo, álcool feniletílico, entre outros.

Propriedades: Devido ao salicilato de metilo, a planta é antipirética, analgésica, anti-inflamatória e antiagregante plaquetar. A presença de heterósidos e flavonoides aumentam a atividade anti-inflamatória.

Indicações terapêuticas: Reumatismo, gota, edemas, inflamações articulares e genitourinárias, síndromas gripais e bronquites.

Advertências: No caso de haver sensibilidade aos salicilatos, deve-se evitar a prescrição de extratos concentrados de ulmária em caso de úlceras gastroduodenais, estados hemorrágicos ativos ou quando se fazem tratamentos com anticoagulantes ⁽¹⁴¹⁾⁽¹⁴²⁾.

4.3.12 Choupo-tremedor

Nome científico: *Populus tremuloides* Michx

Família: Salicaceae

Distribuição: Nativa da América do Norte; também está presente no Norte de África; Europa e Ásia. Cresce ao longo de rios e vales. É cultivada em regiões temperadas. Em Portugal aparece com pouca frequência nas margens dos rios.

Partes da planta utilizadas: Cascas dos ramos, folhas e as gemas foliares. São constituídas por glucósidos salicílicos (folha tem 3%, casca tem 2%), como por exemplo a salicina, salicortina, flavonoides, taninos.

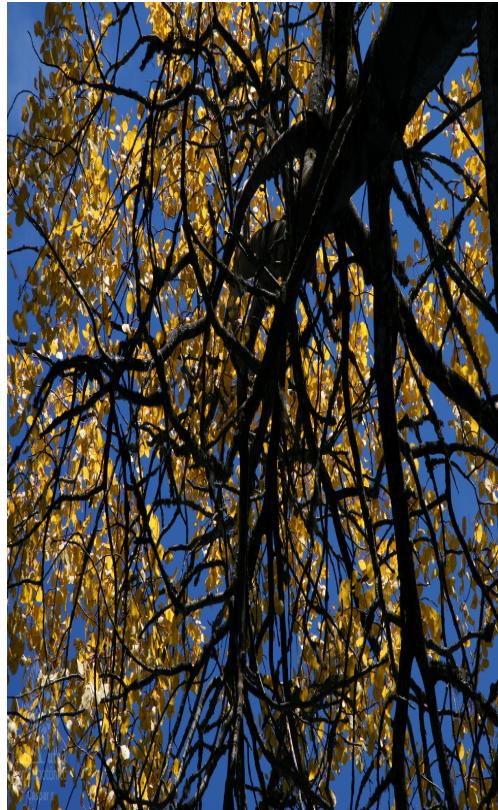


Figura 4.16 - *Populus tremuloides* Michx (173)

Propriedades: Anti-inflamatórias, antibacterianas e antipiréticas.

Indicações terapêuticas: É utilizado para combater dores, comuns no reumatismo e artrite, gripe e cistite.

Advertências: É necessário ter em conta o efeito tóxico associado ao uso de salicilatos, como a irritação gástrica e renal, e podem ocorrer ainda náuseas e vômitos ⁽¹⁴¹⁾(142).

4.4 Interações entre medicamentos e produtos à base de plantas

Os produtos à base de plantas caracterizam-se pela variabilidade da sua composição química o que por um lado, torna complexo correlacionar determinada atividade farmacológica com os respetivos constituintes e, por outro, torna viável a ocorrência de interações que podem ser de sinergismo ou antagonismo ⁽¹⁰⁸⁾⁽¹¹⁴⁾⁽¹²⁶⁾⁽¹⁴³⁾.

No caso dos medicamentos obtidos por um processo químico para além da(s) substância(s) ativa(s), responsáveis pela ação farmacológica, existem os excipientes, que por definição são, substâncias inertes que se juntam a uma ou mais substâncias ativas para que estas possam ser manipuladas e posteriormente consumidas. Já nos produtos à base de plantas, é necessário ter em consideração vários aspetos inerentes ao seu consumo, pois na sua constituição para além do composto ao que se atribui determinada ação, podem coexistir inúmeros outros componentes, que aquando da metabolização, podem exercer sobre o princípio ativo, uma ação adjuvante/sinérgica, promovendo uma otimização da ação farmacológica ou, pelo contrário, alterar a biodisponibilidade do princípio ativo ou potenciar a ocorrência de uma reação alérgica. Em simultâneo, há que considerar as interações entre os próprios constituintes da planta que compõem a formulação do produto à base de plantas, que podem desencadear a ocorrência de efeitos secundários ⁽¹⁴⁴⁾⁽¹⁴⁵⁾.

Além disso, há que equacionar os problemas inerentes à fraca qualidade do produto à base de plantas, que são desencadeados por diversos fatores que influenciam qualitativa e quantitativamente a sua composição química, tais como área geográfica, clima e tipo de solo de que é proveniente; o genótipo; as partes da planta utilizadas - folhas, caules, raízes, etc; a altura da colheita (ano, estação, hora); combinações de plantas e/ou processamento das mesmas; a seleção errónea da espécie da planta devido a semelhanças morfológicas, e que possuem na sua composição substâncias carcinogénicas ou hepatotóxicas; a adulteração dos produtos pela substituição acidental ou intencional de parte da planta ou da totalidade, adição de compostos sintéticos; contaminação propositada ou acidental por metais pesados, micotoxinas, pesticidas e herbicidas utilizados no cultivo das plantas; contaminação microbiológica derivadas as condições de secagem e armazenamento, extração das plantas, entre outros factores ⁽¹²⁶⁾⁽¹²¹⁾.

Em Portugal, existe o Observatório de Interações Planta-Medicamento (OIPM), sediado na Faculdade da Universidade de Coimbra, cujo objetivo é avaliar possíveis interações entre plantas e medicamentos, com a criação de uma base de dados de interações planta-medicamento promovendo o conhecimento científico nesta área ⁽¹⁴⁶⁾.

Os produtos à base de plantas podem interferir com as concentrações plasmáticas dos medicamentos, potenciando ou reduzindo os seus efeitos terapêuticos/tóxicos no organismo, sendo mais crítico no caso dos medicamentos como ciclosporina, digoxina, fenitoína, varfarina, procainamida, teofilina, que apresentam uma margem terapêutica estreita ⁽¹⁴⁷⁾.

É importante salientar a necessidade de um cuidado acrescido com a utilização dos produtos à base de plantas durante a gravidez, em idosos normalmente polimedicados, em casos de doenças degenerativas do sistema nervoso, alterações hormonais, nos períodos de pré e pós-operatório, doenças auto-imunes e doentes medicados com fármacos com margem terapêutica estreita, uma vez que netas situações há risco acrescido de modificações a nível quer da eficácia quer da segurança de produtos à base de plantas ⁽¹²⁶⁾.

Relativamente à classificação de interações entre medicamentos e produtos à base de plantas, ela é idêntica àquela dos medicamentos. As interações farmacocinéticas resultam de uma alteração da concentração do fármaco no seu local de ação, nomeadamente alterações na absorção, distribuição, no metabolismo e/ou na excreção bem como na ligação às proteínas plasmáticas o que, conseqüentemente, se traduz em alterações na sua biodisponibilidade, concentração plasmática e tempo de permanência no organismo, em que grande parte deriva da inibição/indução quer do complexo enzimático, o Citocromo P-450 (CYP450) quer das proteínas transportadoras, mais especificamente a glicoproteína-P (gp- P). As interações farmacodinâmicas resultam na alteração da capacidade do fármaco para interagir com o seu local de ação pretendido ⁽¹²⁶⁾⁽¹⁴⁸⁻¹⁵³⁾.

Das interações entre medicamentos e os produtos à base de plantas, podem resultar efeitos adversos, que se classificam em:

- Tipo A (agudo/aumentado): farmacologicamente previsíveis, geralmente dependem da dose;
- Tipo B (bizarro/idiossincrático): não são farmacologicamente previsíveis, nem dependentes da dose;

-Tipo C (crónico/cumulativo): associadas ao efeito acumulativo;

-Tipo D (retardado): cancerígenas, genotóxicas, como de pode constatar pela análise da figura 4.17 ⁽¹⁴⁴⁾.

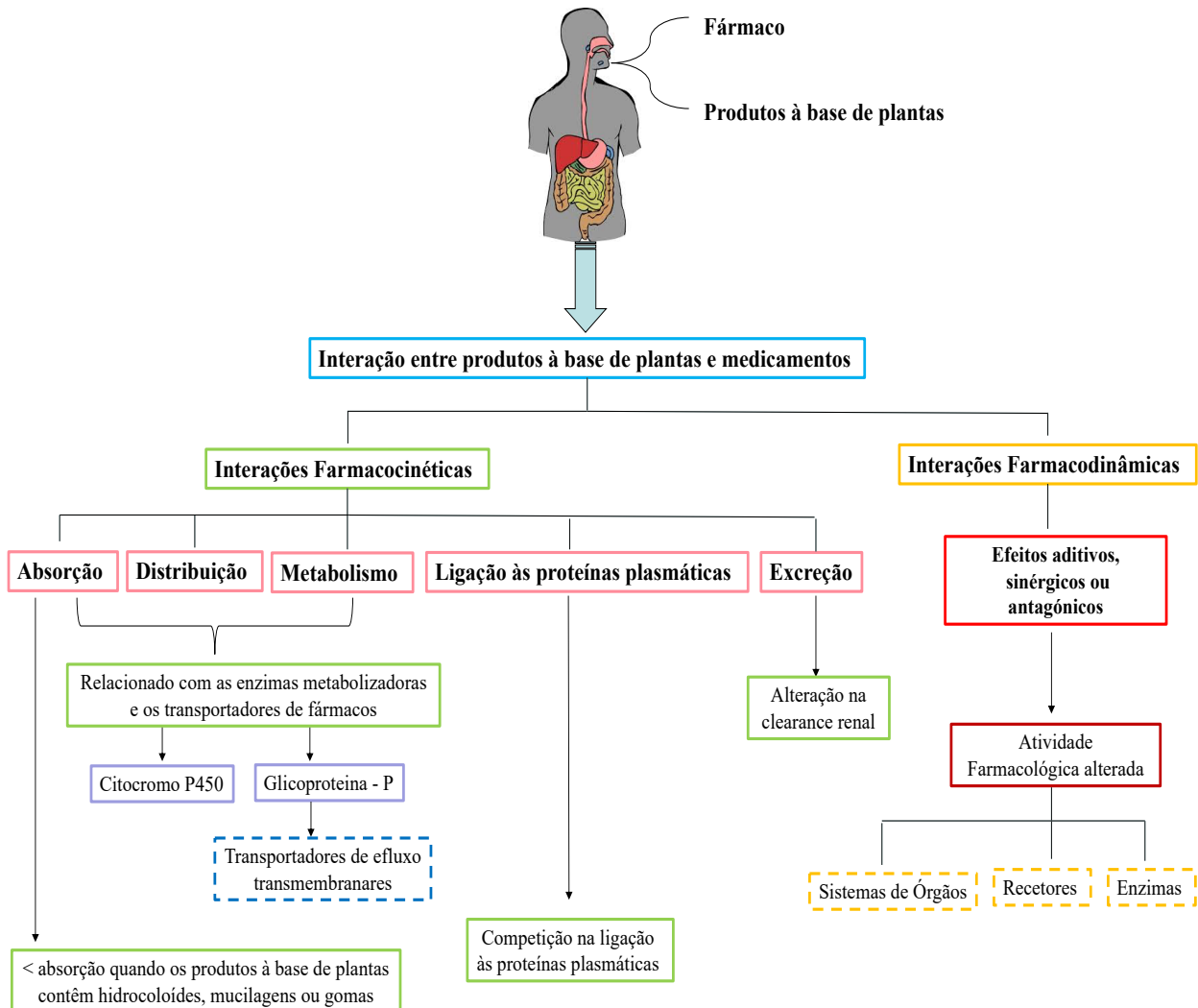


Figura 4.17 - Possíveis interações entre produtos à base de plantas e medicamentos (Adaptado de (126) e (150)).

4.5 Farmacovigilância - Conceito

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define farmacovigilância como: “a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou qualquer outro problema relacionado com os medicamentos”.

Segundo a OMS, os principais objetivos da farmacovigilância, são:

- “Melhorar a assistência ao utente e a segurança em relação ao uso de medicamentos de todas as intervenções médicas e paramédicas”;
- “Melhorar a saúde pública e a segurança em relação ao uso de medicamentos”;
- “Contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, incentivando o seu uso seguro, racional e eficaz (incluindo a relação custo- benefício)”;
- “Promover a compreensão, educação e formação clínica em farmacovigilância e a sua comunicação de forma eficaz ao público” ⁽¹¹¹⁾.

4.6 A Necessidade da Farmacovigilância em produtos à base de plantas

Foi em 2003, que se deu o ponto de viragem, quando a OMS publicou diretrizes de monitorização de plantas medicinais, propondo a inclusão de plantas medicinais, medicina tradicional e complementar, hemoderivados, dispositivos médicos e vacinas ao Sistema Internacional de Farmacovigilância. A notificação espontânea de RAM (Reação Adversa a Medicamento), monitorização de utentes e estudos analíticos é executada da mesma forma quer se esteja perante um medicamento à base de plantas ou de medicamentos convencionais ⁽¹⁰⁸⁾
⁽¹¹¹⁾⁽¹⁴⁴⁾⁽¹⁴⁷⁾.

Em Portugal, este tipo de produtos à base de plantas é designado de suplemento, o que lhes garante uma entrada no mercado mais facilitada, não sendo sujeitos a um controlo rigoroso da sua qualidade, segurança e eficácia pelas autoridades competentes antes da sua comercialização. Essa classificação permite que na sua embalagem não haja qualquer menção a possíveis reações adversas ou contraindicações derivadas do seu consumo, o que pode justificar a crença generalizada de que o consumo de produtos à base de plantas ou naturais está isento de efeitos adversos.

No que respeita à sua composição os produtos à base de plantas, são conhecidos por resultarem, muitas vezes, da mistura de diversas plantas. Se por um lado, se conhece pouco ou nada relativamente à sua toxicidade e possíveis reações adversas; por outro não é fácil discriminar que situações é que não se trata de uma reação adversa mas sim de reações derivadas da fraca qualidade do produto, devido a adulteração, contaminação por micotoxinas, herbicidas, manipulação inadequada ou uso inapropriado ⁽¹¹¹⁾⁽¹⁴⁴⁾⁽¹⁴⁷⁾.

A aquisição de produtos à base de plantas, uma vez que estes não são classificados como medicamentos, não depende da apresentação de uma receita médica. Razão pela qual estão ao alcance dos consumidores em qualquer farmácia, parafarmácia, supermercado, ervanária, via Internet bem como através de anúncios de publicidade televisivos, pelo que se verifica um aumento do seu consumo, sem qualquer aconselhamento e respetivo acompanhamento por parte de um profissional de saúde informado e habilitado para avaliar o risco/benefício do consumo de um suplemento alimentar à base de plantas.

5. Conclusão

A gota trata-se de uma doença reumática, de cariz inflamatório, resultante da acumulação de cristais de AU, sobretudo nas articulações, tecido subcutâneo e rim, devido ao aumento da sua concentração sérica para lá do seu ponto de saturação - hiperuricemia.

A deposição de cristais origina sintomatologia dependente do órgão afetado, ou seja, doença articular ou litíase renal. Na génese de um quadro clínico de hiperuricemia, podem estar fatores como, excesso de produção de AU ou a sua deficiente eliminação pela via renal, ou então ambos. As consequências a longo prazo incluem o dano articular permanente, bem como riscos renais e cardiovasculares acrescidos. Logo, é urgente a diminuição da hiperuricemia de modo a reduzir a frequência de crises agudas bem como o risco de complicações futuras.

Ao longo dos anos, a abordagem terapêutica da gota tem vindo a melhorar substancialmente, até há poucos anos, o alopurinol era o único fármaco disponível para o tratamento da gota crónica, mas o melhor conhecimento acerca da fisiopatologia da doença tem permitido o aprimoramento dos mecanismos de ação dos fármacos existentes bem como o desenvolvimento de potenciais novos fármacos, como é o caso do Febuxostate que, em 2011, foi autorizado para o tratamento da gota, e que apresenta duas grandes vantagens, por um lado capacidade para reduzir a uricémia e, por outro, uma farmacocinética independente da função renal. Estes factores tornam-no mais promissor versus do que alopurinol, uma vez que a maioria dos indivíduos com gota apresentam a função renal diminuída.

Os fármacos atualmente recomendados no tratamento da gota apresentam algumas limitações devido aos seus efeitos adversos, contraindicações e interações medicamentosas. Por esse motivo a adesão à terapêutica fica aquém, limitando os seus potenciais benefícios. Deste modo, as plantas medicinais, ainda que não sejam inócuas, surgem como alternativa, cuja eficácia e segurança se encontra, nalguns casos, verificada.

Quer terapêutica farmacológica quer através de produtos à base de plantas, visa a diminuição da produção de AU através da inibição da XO; ação uricosúrica, aumentando a excreção renal de AU, ou inibindo a sua reabsorção; e ação anti-inflamatória. Nas plantas, a atividade inibitória sobre a XO, deve-se aos alcaloides, óleos essenciais, iridoides glicosídicos, cumarinas, taninos, flavonoides e outros compostos fenólicos. Os flavonoides, além de

diminuírem a produção de AU, têm ação anti-inflamatória e uricosúrica. Já aos alcaloides, tais como a colquicina são-lhes atribuídos efeitos anti-inflamatórios, o que os torna interessantes para a resolução das crises agudas de gota. Além disso, existem plantas medicinais utilizadas no tratamento da gota que possuem atividade antioxidante.

A crescente procura e consumo dos produtos à base de plantas fez com que surgisse a necessidade de haver legislação no sentido de controlar, uniformizar procedimentos e garantir critérios de eficácia, segurança e qualidade destes. Contudo, se estes entrarem no mercado com a designação de suplementos alimentares não é necessária autorização por parte da autoridade reguladora e por isso mesmo é premente a farmacovigilância dos mesmos. Aos profissionais de saúde cabe ter amplos conhecimentos sobre estes produtos, de forma a dar informações precisas e adequadas a quem os procura, os quais devem estar sempre atentos e contribuir de forma ativa para a sua farmacovigilância.

Por se tratarem de produtos naturais, as plantas medicinais poderão ter uma melhor aceitação, sendo facilmente incluídas na alimentação dos doentes, sob a forma de chás, especiarias ou até fruta, com a finalidade de controlar a hiperuricemia e evitar a crises agudas de gota. Contudo, existem alguns fatores limitativos para a utilização de recursos naturais em saúde, como a dificuldade na obtenção e acesso às plantas medicinais, a complexidade da estrutura química das moléculas naturais e a lentidão no processo de extração, que constituem desvantagens da etnobotânica no desenvolvimento farmacológico. Por outro lado, o progresso tecnológico tornou viável a exploração do potencial biológico dos produtos à base de plantas.

Apesar do uso de plantas medicinais ser difundido e ser muito utilizado em doenças reumáticas, o conhecimento etnofarmacológico empírico não é suficiente, sendo necessários testes *in vitro* e *in vivo* para atestar a atividade terapêutica e a segurança destes.

Seria enriquecedor para a comunidade científica e para os profissionais de saúde que de futuro se desenvolvessem novos estudos cujos objetivos fossem estudar modelos de relação-estrutura-atividade (SAR), capazes de identificar que substituições ao nível do esqueleto dos flavonoides (por exemplo) estão inerentes à melhor inibição da XO, de forma a desenvolver fármacos cada vez mais eficazes no tratamento da desta patologia. Por outro lado, a administração simultânea de plantas e fármacos poderá ser também objeto de estudos posterior,

de forma a descodificar se pode ocorrer alguma melhoria ao nível do efeito terapêutico, por sinergismo.

Em suma, a gota é uma doença reumática que se conhece há muito tempo, e que atinge cada vez mais indivíduos. Nesse sentido, todas os avanços ao nível do tratamento farmacológico, incluindo o fitoterapêutico e o tipo de alimentação podem ser verdadeiros auxiliares presentes e futuros no combate à doença.

6. Referências bibliográficas

1. Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24(5):791–8.
2. Barata R, Cardoso F, Pereira T. Hyperuricemia in chronic kidney disease: a role yet to be explained. *Port J Nephrol Hypertens.* 2020;34(1):30–5.
3. Perez-Ruiz F, Marimon E, Chinchilla SP. Hyperuricaemia with deposition: latest evidence and therapeutic approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2015;7(6):225–33.
4. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. *Anatomy & Physiology.* 6ª edição. Lusociência-Edições Técnicas e Científicas; 2003. p.273–274.
5. Lafeber FPJG, Besselink NJ, Mastbergen SC. *Oxford Textbook of Osteoarthritis and Crystal Arthropathy* (3 ed.). *Oxford Textb Osteoarthr Cryst Arthropathy* [Internet]. 2016;1:55–72. Disponível em: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199668847.001.0001/med-9780199668847%0Ahttp://www.oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199668847.001.0001/med-9780199668847>
6. Santos F. Gota: uma revisão. *Rev Médica da UFPR.* 2016;3(1):25–31.
7. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – a review. *J Adv Res* [Internet]. 2017;8(5):495–511. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008>
8. Ling X, Bochu W. A review of phytotherapy of gout: perspective of new pharmacological treatments. *Pharmazie.* 2014;69(4):243–56.
9. Irondi EA, Agboola SO, Oboh G, Boligon AA, Athayde ML, Shode FO. Guava leaves polyphenolics-rich extract inhibits vital enzymes implicated in gout and hypertension in vitro. *J Intercult Ethnopharmacol.* 2016;5(2):122–30.
10. Chin Y-W, Balunas MJ, Chai HB, Kinghorn AD. Drug discovery from natural sources. *AAPS J.* 2006;8(2):E239–53.
11. Harvey AL. Natural products in drug discovery. *Drug Discov Today* [Internet]. 2008;13(19):894–901. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644608002651>
12. Sandoval-Castro C P-IJ. Gota; *Rev Médica MD.* :3(1) 14-20.
13. Goicoechea M, Vinuesa SG, Arroyo D, Luño J. Hiperuricemia , gota y enfermedad renal crónica. *Nefrologia.* 2012;3(2):8–15.
14. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet.* 2016;388(10055):2039–52.
15. Berryman LY. *Pharmacotherapy handbook.* 2nd edition. Vol. 34, *The Annals of Pharmacotherapy.* 2000. 1490–1490 p.
16. Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2015;11(11):649–62. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>
17. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):639–47.
18. Schwartz SA. *Disease of distinction.* Explore (NY). 2006;2(6):515–9.
19. Tang SCW. Gout: a disease of kings. *Contrib Nephrol.* 2018;192:77–81.
20. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(SUPPL. 1):1–5.
21. Zöllner N. Influence of various purines on uric acid metabolism. *Bibl Nutr Dieta.* 1973;(19):34–43.

22. McCarty DJ. A historical note: leeuwenhoek's description of crystals from a gouty tophus. *Arthritis Rheum*. 1970;13(4):414–8.
23. Kippen I, Whitehouse MW, Klinenberg JR. Pharmacology of uricosuric drugs. *Ann Rheum Dis*. Julho de 1974;33(4):391–6.
24. Walter-Sack I, de Vries JX, Kutschker C, Ittensohn A, Voss A. Disposition and uric acid lowering effect of oxipurinol: comparison of different oxipurinol formulations and allopurinol in healthy individuals. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;49(3):215–20.
25. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020;16(7):380–90. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>
26. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2020;50(3):S11–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.008>
27. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD Open*. 2016;2(1).
28. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout. part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012;64(10):1431–46.
29. I VE, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicine for acute gout (Review) Summary Of Findings For The Main Comparison. 2014;(8).
30. Gelber AC, Young JH, Alonso A. Diuretic use, increased serum urate and the risk of incident gout in a population-based study of hypertensive adults: the atherosclerosis risk in the communities cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;64(1):121–9.
31. Pan A, Teng GG, Yuan JM, Koh WP. Bidirectional association between diabetes and gout: the Singapore chinese health study. *Sci Rep*. 2016;6(May):1–8.
32. Ar'ev AL, Kunitskaia NA, Kozina LS. [Gout and hyperuricemia today: prevalence, risk factors, features in the elderly]. *Adv Gerontol = Uspekhi Gerontol*. 2012;25(3):540–4.
33. Sriranganathan MK, Vinik O, Falzon L, Bombardier C, van der Heijde DM, Edwards CJ. Interventions for tophi in gout: a cochrane systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*. Setembro de 2014;92:63–9.
34. Prasad Sah OS, Qing YX. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease: a review. *Nephrourol Mon* [Internet]. 23 de Maio de 2015;7(3):e27233–e27233. Disponível em: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/26290849/Associations_Between_Hyperuricemia_and_Chronic_Kidney_Disease:_A_Review.
35. Schumacher HR. Gout-Fact-Sheet. 2019;(March):2019. Disponível em: <http://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Gout>.
36. Melzer R, Pauli C, Treumann T, Krauss B. Gout tophus detection-a comparison of dual-energy CT (DECT) and histology. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014;43(5):662–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.11.002>
37. Schett G, Schauer C, Hoffmann M, Herrmann M. Why does the gout attack stop? A roadmap for the immune pathogenesis of gout. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):1–5.
38. Abhishek A, Roddy E, Doherty M. Gout - a guide for the general and acute physicians: discovery service for endeavour college of natural health library. *R Coll Physicians - Clin Med* [Internet]. 2017;17(1):54–9. Disponível em:

- <http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.endeavour.edu.au/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=a4f7bfbc-347f-4b2a-83f1-27ff4de13adb%40sessionmgr4008>
39. Pillinger MH, Mandell BF. Therapeutic approaches in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3):S24–30.
 40. Rozman C, Farreras, Valentí P AG-NA. *Medicina Interna.* 17^o Edição. Volume I. Barcelona: Elsevier. 2012;(967-970).
 41. Cabrini F, Simões J. Caso complexo. 2018;
 42. Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res.* 2020;12(7):3167–81.
 43. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: An evidence-based update. *Med.* 2021;57(1):1–18.
 44. Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, Brown JN. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(6):339–46.
 45. Girish G, Melville DM, Kaeley GS, Brandon CJ, Goyal JR, Jacobson JA, et al. *Girish Gout - Copy.* 2013.
 46. Roddy E, Doherty M. Treatment of hyperuricaemia and gout. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2013;13(4):400–3.
 47. Hainer BL, Matheson E, Travis Wilkes R. Diagnosis, treatment, and prevention of gout. *Am Fam Physician.* 2014;90(12):831–6.
 48. Taylor WJ, Fransen J, Jansen TL, Dalbeth N, Schumacher HR, Brown M, et al. Study for updated gout classification criteria: identification of features to classify gout. *Arthritis Care Res.* 2015;67(9):1304–15.
 49. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis.* Setembro de 2014;73(9):1598–600.
 50. Robinson PC, Dalbeth N. Advances in pharmacotherapy for the treatment of gout. *Expert Opin Pharmacother.* Março de 2015;16(4):533–46.
 51. Fenando A, Widrich J. Gout. [Atualizado em 23 de dezembro de 2020]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546606/>.
 52. Engel B, Just J, Bleckwenn M, Weckbecker K. Treatment options for gout. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(13):215–22.
 53. Rheumatology AF, Rheumatologist PK. The management of gout. *Aust Prescr.* Agosto de 2016;39(4):119–22.
 54. Hiperuricemia y gota. Actualización farmacológica. INFAC. 2019 [accedido a 18-12-19]; 27(4): 25-31. Disponível em: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_27_4_Hiperuricemia%20y%20Gota.pdf.
 55. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42.
 56. Bernal JA, Quilis N, Andrés M, Sivera F, Pascual E. Gout: optimizing treatment to achieve a disease cure. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(2):135–44.
 57. Borghi C, Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(5):983–92.
 58. Finch A. Full text free online at nps.org.au/australianprescriber The management of gout SUMMARY. *Artic Aust Prescr [Internet].* 2016;39(4):119–41. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2016.047>
 59. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et

- al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res.* 2020;72(6):744–60.
60. Nuki G, Doherty M, Richette P. Current management of gout: practical messages from 2016 EULAR guidelines. *Polish Arch Intern Med.* 2017;127 127(4 4):267–77.
61. Lioté F. New therapeutic approach to hyperuricemia and gout in the light of recommendations. *Jt bone spine* [Internet]. 2016;83(4):376—380. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.02.012>
62. INFARMED. COLCHICINE [Internet]. [citado 1 de Dezembro de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
63. INFARMED.ZYLORIC (INTERNET) [Internet]. [citado 1 de Dezembro de 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
64. INFARMED. ADENURIC (INTERNET) [Internet]. [citado 5 de Dezembro de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adenuric-epar-product-information_pt.pdf
65. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther.* Outubro de 2014;36(10):1465–79.
66. Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)*. Novembro de 2014;53(11):1920–6.
67. Hui M, Carr A, Cameron S et al. The british society for rheumatology guideline for the management of gout [published correction appears in *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1; 56(7): 1246]. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(7): 1056–1059. doi:10.1093/rheumatology/kex150. *Rev Dolor.* 2017;96:324–7.
68. Andrés M, Sivera F, Falzon L, Buchbinder R, Carmona L. Dietary supplements for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10).
69. Araújo F, Cordeiro I, Teixeira F, Rovisco J, Ramiro S, Moura AF, et al. Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout. *Acta Reumatol Port.* 2014;39(2):158–71.
70. Álvarez-Lario B, Alonso-Valdivielso JL. Hiperuricemia y gota: el papel de la dieta. *Nutr Hosp.* 2014;29(4):760–70.
71. Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, Doherty M, Forrester H, et al. The british society for rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(7):e1–20.
72. van Durme CMPG, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewé RBM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(9).
73. Writers AM. Be cautious when treating gout in patients with renal impairment. *Drugs Ther Perspect* [Internet]. 2019;35(1):24–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40267-018-0568-1>
74. Beatriz Vargas-Santos A, Neogi T. Management of gout and hyperuricemia in CKD Case Presentation HHS Public Access. 2017;70(3):422–39.
75. Daoussis, Dimitrios & Antonopoulos, Ioannis & Andonopoulos, Andrew. (2014). ACTH as a treatment for acute crystal-induced arthritis: update on clinical evidence and mechanisms of action. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 43. 648-653. 10.1016/j.semarth.
76. EMA- Ilaris, INN-canakinumab [Internet]. [citado 20 de Dezembro de 2021]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_pt.pdf
77. EMA- Kineret [Internet]. [citado 5 de Junho de 2021]. Disponível em:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pt.pdf
78. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione RI, Tocci G, Borghi C. Clinical effects of xanthine oxidase inhibitors in hyperuricemic patients. *Med Princ Pract.* 2020;1–9.
 79. Finch A, Kubler P. The management of gout. *Aust Prescr.* 2016;39(4):119–22.
 80. Seth R, Kydd ASR, Buchbinder R, Bombardier C, Edwards CJ. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(4).
 81. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(SUPPL. 1):1–7.
 82. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, Macdonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout [Internet]. Vol. 23, TAP Pharmaceutical Products. 2005 [citado 10 de Maio de 2021]. Disponível em: www.nejm.org
 83. Punzi L, Scanu A, Spinella P, Galozzi P, Oliviero F. One year in review 2018: gout. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(1):1–11.
 84. Cuenca JA, Balda J, Palacio A, Young L, Pillinger MH, Tamariz L. Febuxostat and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. 2019; Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/1076189>
 85. Hosoya T, Sasaki T, Ohashi T. Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a randomized, double-blinded, controlled phase 2b study. *Clin Rheumatol.* 2017;36(3):649–56.
 86. Katsuyama H. Letter to the editor renoprotective effect of xanthine oxidase. 2019;11(8):614–6.
 87. Sezai A, Unosawa S, Taoka M, Osaka S, Sekino H, Tanaka M. Changeover trial of febuxostat and topiroxostat for hyperuricemia with cardiovascular disease: sub-analysis for chronic kidney disease (trofeo ckd trial). *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;26(4):202–8.
 88. Luo Z, Yu G, Han X, Yang T, Ji Y, Huang H, et al. Prediction of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of topiroxostat in humans by integrating the physiologically based pharmacokinetic model with the drug-target residence time model. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020;121(November 2019):109660. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109660>
 89. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione RI, Tocci G, Borghi C. Clinical effects of xanthine oxidase inhibitors in hyperuricemic patients. *Med Princ Pract.* 2021;30(2):122–30.
 90. Wada T, Hosoya T, Honda D, Sakamoto R, Narita K, Sasaki T, et al. Uric acid-lowering and renoprotective effects of topiroxostat, a selective xanthine oxidoreductase inhibitor, in patients with diabetic nephropathy and hyperuricemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (UPWARD study). *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2018;22(4):860–70. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-018-1530-1>
 91. Nagaoka Y, Tanaka Y, Yoshimoto H, Suzuki R, Ryu K, Ueda M, et al. The effect of small dose of topiroxostat on serum uric acid in patients receiving hemodialysis. *Hemodial Int.* Julho de 2018;22(3):388–93.
 92. Kydd ASR, Seth R, Buchbinder R, Edwards CJ, Bombardier C. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (11).
 93. LiverTox: informações clínicas e de pesquisa sobre lesão hepática induzida por drogas [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais; 2012-. Probenecida. [Atualizado em 10 de julho de 2020].

94. Stamp LK, Haslett J, Frampton C, White D, Gardner D, Stebbings S, et al. The safety and efficacy of benzbromarone in gout in Aotearoa New Zealand. *Intern Med J*. Setembro de 2016;46(9):1075–80.
95. Schlesinger N, Lipsky PE. Pegloticase treatment of chronic refractory gout: update on efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2020;50(3):S31–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.011>
96. EMA-Fasturtec, INN-rasburicase [Internet]. [citado 21 de Dezembro de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasturtec-epar-product-information_pt.pdf
97. Daoudi NE, Bouhrim M, Ouassou H. Medicinal plants as a drug alternative source for the antigout therapy in Morocco. 2020.
98. Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016;8(4):145–59.
99. Poiley J, Steinberg AS, Choi YJ, Davis CS, Martin RL, McWherter CA, et al. A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled efficacy and safety study of arhalofenate for reducing flare in patients with gout. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):2027–34.
100. Abhishek A. Managing gout flares in the elderly: practical considerations. *Drugs Aging* [Internet]. 2017;34(12):873–80. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40266-017-0512-4>
101. Pascart T, Richette P. Current and future therapies for gout. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 13 de Agosto de 2017;18(12):1201–11. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1351945>
102. Steinberg AS, Vince BD, Choi YJ, Martin RL, McWherter CA, Boudes PF. The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of arhalofenate in combination with febuxostat when treating hyperuricemia associated with gout. *J Rheumatol*. 2017;44(3):374–9.
103. Shen Z, Gillen M, Miner JN, Bucci G, Wilson DM, Hall JW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of verinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy adult male subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2077–86.
104. Fleischmann R, Winkle P, Miner JN, Yan X, Hicks L, Valdez S, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects and safety of verinurad in combination with allopurinol in adults with gout: a phase IIa, open-label study. *RMD Open*. 2018;4(1):1–9.
105. Fitz-Patrick D, Roberson K, Niwa K, Fujimura T, Mori K, Hall J, et al. Modern rheumatology safety and efficacy of verinurad, a selective URAT1 inhibitor, for the treatment of patients with gout and/or asymptomatic hyperuricemia in the United States and Japan: findings from two phase II trials safety and efficacy of verinurad, a selective URAT1 inhibitor, for the treatment of patients with gout and/or asymptomatic hyperuricemia in the United States and Japan: Findings from two phase II trials. 2018; Disponível em: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=imor20>
106. Scheffer JJC. Plants as source of new drugs. *Pharm Weekbl*. 1991;126(13):305.
107. Inamdar N, Edalat S, Kotwal V, Pawar S. Herbal drugs in milieu of modern drugs. *Int J Green Pharm*. 2008;2(1):2.
108. Choudhary N, Sekhon BS. An overview of advances in the standardization of herbal drugs. 2011;2(2):55-69.
109. Sahoo N, Manchikanti P, Dey S. Herbal drugs: standards and regulation. Vol. 81,

- Fitoterapia. Elsevier; 2010. p. 462–71.
110. Ekor M, Pistelli L. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. 2014; Disponível em: www.frontiersin.org
 111. World Health Organization (WHO). WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. World Heal Organ Geneva [Internet]. 2004;82. Disponível em: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s7148e/s7148e.pdf>
 112. Pathak K, Das RJ. Herbal {Medicine}- A rational approach in health care system. *Int J Herb Med*. 2013;1(3):4.
 113. Gossell-Williams M, Simon OR, West ME. The past and present use of plants for medicines. *West Indian Med J*. 2006;55(4):217–8.
 114. Hussin AH. Adverse effects of herbs and drug-herbal interactions. *Malaysian J Pharm*. 2001;1(2):39–44.
 115. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interactions. *Crit Care Nurse*. Abril de 2002;22(2):22–8, 30, 32; quiz 34–5.
 116. Phillipson JD. Phytochemistry and medicinal plants. *Phytochemistry*. 21 de Fevereiro de 2001;56(3):237–43.
 117. Butler MS. The role of natural product chemistry in drug discovery. *J Nat Prod*. Dezembro de 2004;67(12):2141–53.
 118. Farnsworth NR, Akerele O, Bingel AS. Medicinal plants in therapy. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 1987;19(3):336. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/037887418790016X>
 119. Gurib-Fakim A. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. Vol. 27, *Molecular Aspects of Medicine*. Pergamon; 2006. p. 1–93.
 120. Choudhary N, Sekhon BS. An overview of advances in the standardization of herbal drugs. Em 2011.
 121. Kosalec I, Cvek J, Tomić S. Contaminants of medicinal herbs and herbal products. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2009;60(4):485–501.
 122. Pal SK, Shukla Y. Herbal medicine: current status and the future. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2003;4(4):281–8.
 123. Pan S-Y, Litscher G, Gao S-H, Zhou S-F, Yu Z-L, Chen H-Q, et al. Historical perspective of traditional indigenous medical practices: the current renaissance and conservation of herbal resources. 2014; Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/525340>
 124. Fürst R, Zuendorf I. Evidence-based phytotherapy in Europe: where do we stand? *Planta Med*. 2015;81.
 125. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev*. Janeiro de 2012;6(11):1–5.
 126. Neergheen-Bhujun VS. Underestimating the toxicological challenges associated with the use of herbal medicinal products in developing countries. *Biomed Res Int*. 2013.
 127. Liberato M. Contribuição para o conhecimento de Garcia Orta. 2011;110–9.
 128. Organization WH. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. World Health Organization; 2013. p.76 .
 129. Abu Bakar FI, Abu Bakar MF, Rahmat A, Abdullah N, Sabran SF, Endrini S. Anti-gout potential of Malaysian medicinal plants. *Front Pharmacol*. 2018;9(MAR).
 130. Mehmood A, Zhao L, Wang C, Nadeem M, Raza A, Ali N, et al. Management of hyperuricemia through dietary polyphenols as a natural medicament: a comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2019;59(9):1433–55. Disponível em:

- <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1412939>
131. Mehmood, Arshad; Ishaq, Muhammad; Zhao, Lei; Safdar, Bushra; Rehman, Ashfaq-ur; Munir, Masooma; Raza, Ali; Nadeem, Muhammad; Iqbal, Waheed; Wang C. Natural compounds with xanthine oxidase inhibitory activity: a review. *Chem Biol Drug Des.* 2019;93(4):387–418.
 132. Roohbakhsh A, Shamsara J, Khayyat MH, Karimi G. Roohbakhsh et al . Inhibition of xanthine oxidase by some iranian plant remedies used for gout. 2009;1036:1031–6.
 133. Kapoor B, Kaur G, Gupta M, Gupta R. Indian medicinal plants useful in treatment of gout: a review for current status and future prospective. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10(11):407–16.
 134. Ling X, Bochu W. A review of phytotherapy of gout: perspective of new pharmacological treatments. 2014;243–56.
 135. Kostić DA, Dimitrijević DS, Stojanović GS, Palić IR, Dordević AS, Ickovski JD. Xanthine oxidase: isolation, assays of activity, and inhibition. *J Chem.* 2015.
 136. Shen Y, Chen B lian, Zhang Q xiu, Zheng Y zhong, Fu Q. Traditional uses, secondary metabolites, and pharmacology of Celastrus species - a review: *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2019;241(2025):111934. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111934>
 137. Freitas F, Mateus M. G. Plantas e seus usos tradicionais. 2013;86.
 138. Viii A. F olha Viva. 2005;
 139. Neto FC, Simões MTF. As plantas medicinais , aromáticas e condimentares da terra fria transmontana. :9–29.
 140. Neves JM, Matos C, Moutinho C, Gomes LR. Usos populares de plantas medicinais da flora transmontana. 2008;
 141. CUNHA, A. Proença da; SILVA, Alda Pereira da; ROQUE, Odete Rodrigues – Plantas e produtos vegetais em fitoterapia. 3a edição. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, (2009).
 142. Alves MTA. Plantas medicinais no alívio da dor inflamatória [Internet]. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra; 2014. Disponível em: https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/79689/1/M_Ma Teresa Alves.pdf
 143. Henry Johannes TE. Quality Control for Medicinal Plants. *Med Aromat Plants.* 2012;01(07).
 144. Shaw D, Graeme L, Pierre D, Elizabeth W, Kelvin C. Pharmacovigilance of herbal medicine. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2012;140(3):513–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.01.051>
 145. Dowman JK, Khattak FH, Elliott S, Sheehan TMT, Grindulis KA. «Herbal medicine» containing hidden prescription drugs [3]. *Rheumatology.* 2006;45(10):1309–12.
 146. Observatório de Interações Planta-Medicamento. [Internet]. [citado 22 de Abril de 2021]. Disponível em: http://www.oipm.uc.pt/home/index.php?target=ver-membro&id_membro=1
 147. Nainwal P. Pharmacovigilance of herbal medicines: an intangible approach. *Int J Pharm Sci Res.* 2010;1(11):45–50.
 148. Izzo AA. Interactions between herbs and conventional drugs: overview of the clinical data. *Med Princ Pract.* 2012;21(5):404–28.
 149. Carmona F, Pereira AMS. Herbal medicines: old and new concepts, truths and misunderstandings. *Rev Bras Farmacogn.* 2013;23(2):379–85.
 150. Pasi AK. Herb-drug interaction: an overview Anil Kumar Pasi College of Pharmacy, IPS Academy; Rajendranagar, Indore, Madhya Pradesh,. 2013;4(10):3770–4.

151. Mamindla S, Kvsrg P, Koganti B. Herb-drug interactions: an overview of mechanisms and clinical aspects. *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2016;7(9):3576. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7>
152. Staines, Spiteri SB, Therapeutics P, Pharmacy PC. Herbal medicines : adverse effects and drug-herb interactions. 2011;38–42.
153. Hooda R. Herbal drug interactions – a major safety concern. *J Pharmacogn Phytochem*. 2016;4(1):54-58.
154. Euler D. Chinese herbal medicine for pain. *integrative pain medicine*. 2008. p. 471–93.
155. Jana S, Shekhawat GS. Critical review on medicinally potent plant species: *Gloriosa superba*. *Fitoterapia*. 2011;82(3):293–301.
156. Grover JK, Yadav SP. Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: A review. *J Ethnopharmacol*. 2004;93(1):123–32.
157. Luan F, Han K, Li M, Zhang T, Liu D, Yu L, et al. Ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology of species from the genus *ajuga* L.: a systematic review. *Am J Chin Med*. 2019;47(5):959–1003.
158. Dinda B, Dinda S, DasSharma S, Banik R, Chakraborty A, Dinda M. Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2017;131:68–80. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.03.004>
159. Xu X, Yi H, Wu J, Kuang T, Zhang J, Li Q, et al. Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: both pharmacological data and clinical evidence. *Biomed Pharmacother*. 2021;133(November 2020).
160. Tetali SD, Acharya S, Ankari AB, Nanakram V, Raghavendra AS. Metabolomics of *Withania somnifera* (L.) Dunal: advances and applications. *J Ethnopharmacol*. 2020;267(July 2020).
161. Rajput P. Phytochemical and pharmacological importance of genus *urtica* - a review Priyanka Rajput * , Maitry Chaudhary and R. A. Sharma Department of Botany, University of Rajasthan, Jaipur - 302004, Rajasthan, India. 2018;9(4):1387–96.
162. Phytopharmaka K. *Aloe vera* (L.) Burm.f. [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://arzneipflanzenlexikon.info/en/medicinal-plants/aloe.php>
163. Botânico UJ. *Pinus pinaster* [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://jb.utad.pt/multimedia/17005>
164. Botânico UJ. *Ruscus aculeatus* [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://jb.utad.pt/multimedia/27971>
165. Botânico UJ. *Cystisus scoparius* [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://jb.utad.pt/multimedia/44015>
166. Botânico UJ. *Dryopteris filix-mas* [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://jb.utad.pt/multimedia/24231>
167. Botânico UJ. *Primula vulgaris* Hudson [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://jb.utad.pt/multimedia/34995>
168. Botânico UJ. *Taraxacum officinale* Weber [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: https://jb.utad.pt/galeria/natureza_no_campus#imagem-undefined
169. Botânico UJ. *Zea mays* [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://jb.utad.pt/multimedia/8895>
170. Botânico UJ. *Betonica officinalis* [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://jb.utad.pt/multimedia/13177>
171. Botânico UJ. *Fraxinus Excelsior* [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://jb.utad.pt/multimedia/21949>

172. Botânico UJ. Filipendula ulmaria L [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://jb.utad.pt/multimedia/19276>
173. Botânico UJ. Populus tremuloides Michx [Internet]. [citado 30 de Abril de 2021]. Disponível em: <https://jb.utad.pt/multimedia/30893>

7. Anexos

Família	Planta	Parte da Planta	Extrato	Constituintes	Resultados	Referência
Acanthaceae	1. <i>Adhatoda vasica</i>	Folhas	ND	ND	Anti-gota	(133)
	2. <i>Andrographis paniculata</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
	3. <i>Asteracantha longifolia</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
	4. <i>Barleria prionitis</i>	Folhas	Etanol	ND	Inibição da XO	(129) (133)
	5. <i>Clinacanthus nutans</i>	Partes aéreas	Etanol	ND	ND	(129)
	6. <i>Ecbolium linneanum</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)
	7. <i>Justicia gendarussa</i>	Folhas	Etanol	ND	Inibição da XO	(129)
	8. <i>Nilgirianthus heyneanus</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)
Achariaceae	9. <i>Gynocardia odorata</i>	Sementes	ND	ND	Anti-gota	(133)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Acoraceae	10. <i>Acorus calamus</i>	Folhas, rizoma	Metanol	ND	Inibição da XO	(129) (133)
Adoxaceae	11. <i>Sambucus nigra</i>	Frutos	ND	ND	Anti-gota	(133)
Amaranthaceae	12. <i>Achyranthes bidentata</i> BL	Raiz	Extrato de materiais de mistura em pó (<i>phellodendron chinense, atracylodes lancea, achyranthes bidentata</i>)	Beta-ecdysterone; ginsenoside-Ro; Achyranthoside I	Redução da geração de AU diminuição da reabsorção de urato e aumento das atividades de excreção de urato.	(134) (154)
	13. <i>Amaranthus spinosus</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)
Amaryllidaceae	14. <i>Allium ampeloprasum</i>	Folhas	Etanol	ND	Inibição da XO; Redução significativa de níveis de urato sérico em ratos hiperuricemicos .	(129)
	15. <i>Allium cepa</i>	Porção comestível	Água	ND	Os níveis séricos de AU em ratos hiperuricemicos foram reduzidos significativamente após 14 dias, resultando em	(129)

					inibição da atividade da XO no fígado.	
Anacardiaceae	16. <i>Mangifera indica</i> L.	Folhas	Etanol	Mangiferina	Diminuição significativa do inchaço do tornozelo em ratos com artrite gotosa induzida por cristal de urato monossódico; atividade anti-inflamatória	(129) (134)
	17. <i>Pistacia integerrima</i>	Folhas	Água, clorofórmio, acetato de etilo, hidroalcoólico, n-Butanol	Quercetina; Kaempferol; apigenina; rutina; quercetina-3-O-β-D-glucopiranosido; Kaempferol-3-O-β-D-glucopiranosido; quercetina-3-O-(6''-O-siringil)-β-D-glucopiranosido; kaempferol-3-O-(4''-O-galloyl)-α-L-arabinopiranosido; rutina	Inibição da XO; Redução da atividade de geração de AU	(131) (134) (133)
	18. <i>Rhus coriaria</i> L.	ND	ND	ND	Inibição da XO	(130)
	19. <i>Semecarpus anacardium</i>	Planta inteira, sementes	Metanol, fração de hexano, acetato de etilo, butanol, água	Tetrahidroamentoflavona	Inibição da XO	(131) (135) (133)
Annonaceae	20. <i>Annona muricata</i>	Folhas	Etanol	ND	Inibição da XO; Os níveis séricos AU em ratos hiperuricemicos	(129)

					reduziram significativamente	
	21. <i>Annona reticulata</i>	Folhas	Etanol, metanol	ND	Inibição da XO; Os níveis séricos AU em ratos hiperuricemicos reduziu significativamente	(129)
	22. <i>Annona squamosa</i>	Folhas	Etanol	ND	Inibição da XO; Os níveis séricos AU em ratos hiperuricemicos reduziu significativamente	(129)
	23. <i>Polyalthia longifolia</i>	Casca de caule	ND	ND	Anti-gota	(133)
Apiaceae	24. <i>Angelica keiskei</i>	ND	ND	Xantoangelol, 4- Hidroxiderricina, Isobavachalcone, Xantoangelol F e Xantoangelol B	Xanthoangelol foi o composto mais potente a inibir a XO	(130)
	25. <i>Angelica sinensis</i>	Rizoma	Metanol	ND	Redução da atividade de geração de AU	(134)
	26. <i>Apium graveolens</i>	Partes aéreas, folhas	Etanol, metanol, água, diclorometano	ND	Inibição da XO; Os níveis séricos de AU de ratos hiperuricemicos reduziram	(129) (133)

					significativamente; Redução dos níveis de AU na urina	
	27. <i>Centella asiatica</i>	Planta inteira	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
	28. <i>Coriandrum sativum</i>	Frutos	Etanol, diclorometano, metanol	ND	Anti-gota	(133)
	29. <i>Daucus carota</i>	Raízes	Metanol, diclorometano	ND	Anti-gota	(133)
	30. <i>Ligusticum brachylobum</i>	Rizoma	Metanol	ND	Redução da atividade de geração de AU	(134)
	31. <i>Petroselinum crispum</i>	Sementes, folhas	Etanol, metanol, água	ND	Inibição da XO; Os níveis séricos de AU de ratos hiperuricemicos reduziram significativamente	(129) (133)
	32. <i>Pimpinella anisum</i>	Fruto	Água	ND	Inibição da XO	(129)
	33. <i>Trachyspermum copticum</i>	Fruto	Água		Fraca Inibição da XO	(132)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Apocynaceae	34. <i>Trachelospermum jasminoides</i>	Tronco	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
	35. <i>Hemidesmus indicus</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
Aquifoliaceae	36. <i>Ilex paraguariensis</i>	Planta inteira	Metanol	ND	Atividade anti-inflamatória, reduzindo TNF- α , IL-8, IL-1	(134)
	37. <i>Ilex pubescens</i>	Raiz	Etanol	Ilexsaponina C; ilexsaponina B1; ilexsaponina B2; prosapogenina	Inibição da XO	(131)
Araliaceae	38. <i>Acanthopanax senticosus</i>	Raízes	Etanol	ND	Atividade anti-inflamatória	(134)
	39. <i>Hedera hélix</i>	Folha	Água	ND	Fraca Inibição da XO	(132)
Arecaceae	40. <i>Salacca zalacca</i>	Folhas, polpa, cascas de frutas maduras	Etanol	ND	Inibição da XO	(129)
Asparagaceae	41. <i>Asparagus racemosus</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
Asteraceae	42. <i>Artemisia anómala</i>	Planta inteira	Metanol	ND	Redução da atividade de geração de AU	(134)
	43. <i>Artemisia herba-alba</i>	Flores	Água destilada (decoção)	ND	Inibição da XO	(97)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

	44. <i>Artemisia vulgaris</i>	Folhas	Metanol	Flavonoides	Inibição da XO; Redução da atividade de geração de AU	(129) (134)
	45. <i>Arcticum lappa</i>	Raízes, sementes	Metanol, etanol	Arctigenina	Inibição da XO; Atividade antiinflamatória (inibição de TNF- α , IL-6)	(134) (133)
	46. <i>Atractylodes lancea</i> DC	Rizoma	Extrato de materiais de mistura em pó (<i>phellodendron chinense</i> , <i>attractylodes lancea</i> , <i>achyranthes bidentata</i>)	Atractylon; Beta-eudesmol; Hinesol	Redução da geração de AU, diminuição da reabsorção de urato e aumento das atividades de excreção de urato	(134) (154)
	47. <i>Blumea balsamifera</i> L.	Folhas, parte aéreas	Metanol, clorofórmio, éter de petróleo	Dihidroflavonol; (2R,3R)-(+)-4'-Ometildihidroquercetina; (2R,3R)-(+)-4',7-di-O-metildihidroquercetina; (2R,3R)-(+)-7-O-metildihidroquercetina; 5,7,3',5'-tetrahidroxiflavona; quercetina; quercetina-3,7,3'-trimetil éter; quercetina-3,3',4'-éter trimetílico, Blumeatina, Tamarixetina, Rhamnetina, Luteolina-7-metil éter, Luteolina, Dihidroquercetina-4'-metil éter, flavonoides	Redução da atividade de geração de AU	(129) (134) (131) (133)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

48. <i>Chamomilla recutita</i>	Flores	Etanol, metanol, diclorometano	ND	Anti-gota	(133)
49. <i>Chrysanthemum indicum</i>	Flores, galho	Metanol	Luteolina e apigenina	Inibição da XO; Redução da atividade de geração de AU	(129) (134)
50. <i>Chrysanthemum sinense</i>	Flores	Metanol	Ácido cafeico, luteolina, eriodictiol, ácido 1,5-di-O-cafeoilquínico	Inibição da XO; Redução da atividade de geração de AU	(129) (134)
51. <i>Cichorium intybus</i>	Planta inteira, erva	Água, metanol	ND	Fraca Inibição da XO	(132) (133)
52. <i>Conyza bonariensis</i>	Planta inteira	ácido seringico, takakin 8 - O glucuronídeo	ND	ND	(133)
53. <i>Cynara scolymus</i>	Partes aéreas	Água	ND	Inibição da XO	(132)
54. <i>Elephantopus scaber</i>	Folhas	ND	ND	Anti-gota	(133)
55. <i>Gnaphalium affine</i>	ND	Éter de petróleo, acetato de etilo, água	Eupatilina; apigenina; luteolina e 5-hidroxi-6,7,3',4'-tetrametoxiflavona	Inibição da XO	(131)
56. <i>Helianthus annuus</i>	Tubérculos	ND	ND	Anti-gota	(133)
57. <i>Launaea sarmentosa</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)

	58. <i>Lychnophora trichocarpa</i>	Partes aéreas	Etanol	Apigenina, luteolina, lupeol, licnofolídeo e eremantolídeo	Inibição da XO (apigenina); Atividades anti-inflamatórias e de redução de urato	(134)
	59. <i>Matricaria chamomilla</i>	Partes aéreas	Água	Óleo essencial (entre 0,3 e 1,5%) com farnesenos, azulenos (camazuleno) formados a partir da matricina durante a destilação; α - bisabolol; lactonas sesquiterpénicas (matricina, matricarina), flavonoides	Inibição da XO, reduz a dor e edema, atividade anti-inflamatória atribuída ao camazuleno e ao α -bisabolol	(132)
	60. <i>Saussurea lappa</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
	61. <i>Solidago virgaurea L.</i>	Folhas	Água destilada (decoção)	ND	Inibição da XO	(97)
Balanophoraceae	62. <i>Balanophora laxiflora</i>	ND	Acetato de etilo	1-O-(E) -cafeoil-4,6-(S)-hexa-hidroxidifenoil- β -D-glucopiranoose; 1-O-(E) -cafeoil- β -D-glucopiranoose; 1,3-di-O-galoil-4,6-(S)-hexa-hidroxidifenoil- β -D-glucopiranoose; 1-O-(E)-p-coumaroil- β -D-glucopiranoose	Anti-gota	(131)
Betulaceae	63. <i>Betula pendula Roth</i>	Folhas	Cloreto de metileno-metanol	Compostos fenólicos	Redução da atividade de geração de AU	(134)
Bignoniaceae	64. <i>Tecoma stans</i>	Planta inteira	Metanol, etanol, água	ND	Anti-gota	(133)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

	65. <i>Stereospermum personatum</i>	Caule e casca do caule	Acetona	Especiosídeo e verminocida	Redução da geração de AU e atividades antioxidantes	(134)
Brassicaceae	66. <i>Brassica olerácea</i>	Folhas, raízes	Água	Ácidos fenólicos, antocianinas	Inibição da XO	(129) (133)
	67. <i>Lepidium sativum</i>	Sementes	ND	ND	Anti-gota	(133)
Bromeliaceae	68. <i>Ananas comosus</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
Cactaceae	69. <i>Epiphyllum oxypetalum</i>	Folhas	Etanol, água	ND	Inibição do edema de pata do rato	(129)
Calophyllaceae	70. <i>Calophyllum inophyllum</i>	Folha	Metanol	Compostos fenólicos, taninos, flavonóides	Inibição da XO	(129)
	71. <i>Mesua férrea</i>	Estames	ND	ND	Anti-gota	(133)
Cannabaceae	72. <i>Cannabis sativa</i>	Folhas	ND	ND	Anti-gota	(133)
Capparaceae	73. <i>Capparis decidua</i>	Semente, raiz	ND	Isocodonocarpina, β -sitosterol, Compostos fenólicos, polifenóis, tocoferóis, Carotenóides, Taninos, Diterpenos, Triterpenes, esteroides	Inibição da XO	(133)
	74. <i>Capparis spinosa</i>	Raiz, parte aérea, planta inteira	Maceração (água destilada, metanol, hexano, clorofórmio, acetato de etilo)	ND	Fraca inibição da XO Anti-gota	(132) (97) (133)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Caricaceae	75. <i>Carica papaya</i>	Folhas, Pecíolos, Sementes, Frutas verdes, Flores, Cascas de frutas verdes	Etanol, água destilada, metanol	ND	Inibição da XO, redução do AU sérico	(129) (130) (133)
Celastraceae	76. <i>Celastrus aculeatus</i>	Raiz, caule	ND	ND	Anti-gota	(136)
	77. <i>Celastrus paniculatus</i>	Semente	ND	ND	Anti-gota	(136) (133)
Clusiaceae	78. <i>Garcinia subelliptica</i>	Semente	Clorofórmio	Garcineliptona Q; garcineliptona R; garcineliptona S; garcineliptona FC; garcineliptona A; garsubelina A; garcineliptona, F	Inibição da XO	(131)
Colchicaceae	79. <i>Colchicum autumnale L.</i>	Sementes	ND	Colchicina	Ação anti-gota, atividade anti-inflamatória e analgésica	(97) (134)
	80. <i>Gloriosa superba</i>	Sementes, Tubérculos, Partes aéreas	Hidroalcoólico	Colchicina e Gloriosina; colchicosídeo (seu derivado semissintético - tiocolquicosídeo), superbina, gloriosina, gloriosol, lumicolquicina, 3-desmetil-N- deformil-N-deacetilcolquicina, 2 e 3-demetilcolquicina, N-formil deacetilcolquicina, ácido benzóico e salicílico, taninos	Anti-gota, atividade analgésica e anti- inflamatória, redução do edema da pata traseira.	(133) (155)
Combretaceae	81. <i>Terminalia belerica L.</i>	ND	ND	ND	Anti-gota	(134)

	82. <i>Terminalia chebula</i> R.	ND	ND	ND	Anti-gota	(134)
Costaceae	83. <i>Costus speciosus</i>	Raízes, planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)
Crassulaceae	84. <i>Kalanchoe pinnata</i>	Partes aéreas	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
	85. <i>Rhodiola rosea</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
Cucurbitaceae	86. <i>Citrullus colocynthis</i>	Folhas, sementes	Extração Soxhlet (hexano, clorofórmio, metanol); água	ND	Inibição da XO	(129) (97) (133)
	87. <i>Coccinia grandis</i>	Folhas	Metanólico, Água, hidroalcoólico	ND	O nível de urato sérico reduziu significativamente; Redução da atividade de geração de AU	(129) (134) (133)
	88. <i>Cucurbita pepo</i>	Sementes	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
	89. <i>Momordica charantia</i>	Frutos, folhas, tronco, polpa e sementes	Metanol	Taiwacin A; 23,24,25,26,27-pentanorcucurbitano; momordicosídeo K; 3-O-(b-D-glucopiranosil)-24b-etil- 5a-chalesta-7,22,25(27)-trien-3b-ol; Ácido 3b- hidroximultiflora-8-en-17-óico; cucurbita- 1(10),5,22,24-tetraen-3a-ol; 5b,19b-epoxicucurbita-6; 22,24-trien-3a-ol; Momordin Ic e sua aglicona,; ácido	Inibição da XO, Atividade anti-oxidante e anti-inflamatória	(129) (131) (133)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

				oleanólico; momorcharins, momordenol, momordicilin, momordicins, momordicinin, momordin, momordolol, charantin, charine, criptoxanthin, cucurbitinas, cucurbitacinas, cucurbitanos, cicloartenóis, diosgenina, ácidos elaeostáricos, eritrodiol, ácidos galacturônicos, ácido gentísico, goyaglicosídeos, goyasaponinas, multiflorenol; Flavonoídes, taninos, cumarinas, glicosídeos, saponinas, alcalóides, óleos fixos, triterpenos, proteínas e esteróides, vitamina C e A		(156)
Cupressaceae	90. <i>Biota orientalis</i>	Folhas, planta inteira	Etanol	Quercetina, rutina	Inibição da XO; Redução da atividade de geração de AU	(134) (133)
	91. <i>Juniperus communis</i>	Bagas, folhas	Etanol, metanol, diclorometano	ND	Anti-gota	(133)
Cyperaceae	92. <i>Cyperus rotundus</i>	Rizoma	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
Dilleniaceae	93. <i>Tetracera scandens</i>	Raiz e tronco, caule	Metanol, água	ND	Inibição da XO; Redução da geração de AU	(129)
						(134)
Dioscoreaceae	94. <i>Dioscorea nipponica</i> Makino	ND	ND	ND	Atividade anti-inflamatória	(134)
	95. <i>Tamus communis</i>	Planta inteira	Metanol, água, acetato de etilo	Polifenol e flavonoides	Redução da geração de AU; Atividades antioxidantes	(134)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Equistaceae	96. <i>Equisetum arvense</i>	Raízes	Metanol	ND	Inibição da XO	(133)
Eucommiaceae	97. <i>Eucommia ulmoides</i> <i>Oliv</i>	Planta inteira	Metanol	ND	Atividade anti-inflamatória, reduzindo TNF- α , IL-8, IL-1	(134)
Euphorbiaceae	98. <i>Bridelia ferruginea</i>	Casca do caule	Acetona	3-O-metilquercetina, miricetina, quercetina 3-O-glucosídeo, quercetina	Redução da atividade de geração de AU	(134)
	99. <i>Embllica officinalis</i>	frutas secas em pó	Pó de Triphala, uma formulação de ervas ayurvédica	ND	Diminuiu significativamente o diâmetro da pata em murganhos; atividade anti-inflamatória	(129) (134)
	100. <i>Euphorbia antiquorum</i>	Tronco	ND	ND	Anti-gota	(133)
	101. <i>Jatropha curcas</i>	Raízes	Metanol	ND	Redução significativa no edema da pata do rato induzido por carragenina	(129) (133)
	102. <i>Jatropha isabelli</i>	Rizoma	Etanol	Alcaloides	Atividades anti-inflamatórias e de alívio da dor	(134)
	103. <i>Tragia involucrata</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
	Fabaceae	104. <i>Abrus precatorius</i>	Folhas, sementes	ND	ND	Anti-gota

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

<i>105. Acacia confusa</i>	Cerne	Etanol	Okanina, malanoxetina	Redução da atividade de geração de AU	(134)
<i>106. Adenantha payonina</i>	Folhas, planta inteira	Metanol	Glicosídeos cardíacos	Inibição da XO	(129) (133)
<i>107. Butea monosperma</i>	Raízes	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
<i>108. Caesalpinia bonduc</i>	Sementes	ND	ND	Anti-gota	(133)
<i>109. Caesalpinia sappan</i>	Cerne da madeira	Metanol	Neosappanona A	Redução da atividade de geração de AU	(129) (134) (133)
<i>110. Cassia alata</i>	Folhas	Metanol	ND	Inibição da XO	(133)
<i>111. Cassia fistula</i>	Polpa, folhas, sementes	Metanol	Alcaloídes e taninos	Inibição da XO	(129) (133)
<i>112. Cassia senna</i>	Folhas, vagens	ND	ND	Anti-gota	(133)
<i>113. Crotalaria burhia</i>	Folhas	ND	ND	Anti-gota	(133)
<i>114. Erythrina indica</i>	Casca	Metanol	Fenólicos	ND	(129)
<i>115. Erythrina stricta</i>	Raízes, folhas	Hidrometanol, Éter de petróleo, fração de clorofórmio,	Compostos fenólicos e flavonoides	Redução significativa dos níveis de urato sérico e desencadeou ações inibitórias significativas nas atividades da enzima	(129) (134) (135)

			fração de acetato de etilo		XO no fígado do murganho; Redução da atividade de geração de AU	(133)
	<i>116. Glycyrrhiza uralensis</i>	Raiz	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
	<i>117. Indigofera tinctoria</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>118. Inga verna</i>	Galhos, folhas	Etanol	Ácidos elágico e gálico	Inibição da XO; Redução da geração de AU, eliminação de superóxido e atividades de eliminação de radicais livres	(134)
	<i>119. Lotus edulis</i>	Partes aéreas	Metanol	Luteolina-7-glucosídeo	Anti-gota	(134)
	<i>120. Mimosa pudica</i>	Folhas e partes aéreas	Metanol	Flavonoídes e compostos fenólicos	Inibição da XO	(129)
	<i>121. Phaseolus calcaratus</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>122. Phaseolus vulgaris</i>	Fruto, planta inteira	Água	Flavonoídes	Inibição da XO	(129) (132)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

	<i>123. Senna alata</i>	Folhas	Metanol	Kaempferol	Inibição da XO	(129)
	<i>124. Tamarindus indica</i>	Polpa	Etanol	ND	Inibição da XO	(129)
	<i>125. Tephrosia purpúrea</i>	Raízes	Metanol	ND	Inibição da XO	(133)
	<i>126. Trigonella foenum-graecum</i>	Sementes, partes aéreas	Água	ND	Fraca Inibição da XO	(132)
	<i>127. Uraria picta</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>128. Vicia faba</i>	Partes aéreas	Metanol	ND	Redução da atividade de geração de AU	(134)
Ganodermataceae	<i>129. Ganoderma tsugae Murr.</i>	ND	Clorofórmio, metanol	ácidos açúcares A, B e C; tsugariosídeo A, ácido 3 β -hidroxi-5 α -lanosta-8,24-dien-21-óico; ácido 3-oxo-5 α -lanosta-8,24-dien-21-óico; ergosta-7,22-dien-3 β -ol; 2 β , 3 α ,9 α -trihidroxi-5 α -ergosta-7,22-dieno; lanostanóides; sugariosides B e C; 5 α ,8 α -epidioxyergosta-6,22-dien-3 β -ol; 5 α ,8 α -epidioxyergosta-6,9(11),22-tri-3 β -ol	Potente inibidor da XO	(135)
Gentianaceae	<i>130. Centaurium erythraea</i>	Flores	Infusão (água)	Vários ésteres de ácidos hidroxicinâmicos, a saber, ácidos p-cumárico, ferúlico e sinápico	Inibição não competitiva da XO	(135)
Geraniaceae	<i>131. Geranium sibiricum</i>	Folhas	Água	Geranina, corilagina, ácido gálico	Redução da atividade de geração de AU	(134)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Ginkgoaceae	132. <i>Ginkgo biloba L.</i>	Folhas	Água destilada (decoção)	ND	Inibição da XO	(97)
Hypericaceae	133. <i>Hypericum perforatum</i>	Partes aéreas	Água, etanol, metanol, diclorometano, cloreto de metileno	ND	Inibição da XO	(132)
						(133)
Iridaceae	134. <i>Crocus sativum</i>	Bolbos, planta inteira	Etanol, metanol, diclorometano	ND	Anti-gota	(133)
Lamiaceae	135. <i>Ajuga bracteosa</i>	Planta inteira	ND	Withanolides	Anti-gota	(133)
	136. <i>Ajuga iva L.</i>	Planta inteira	Extrato metanólico puro fracionado por clorofórmio, acetato de etilo e água	Quercetina	Inibição da XO	(157)
						(135)
	137. <i>Glechoma longituba</i>	Planta inteira	Metanol	ND	Redução da atividade de geração de AU	(134)
	138. <i>Hyssopus officinalis L.</i>	Flores	Água destilada (decoção)	ND	Inibição da XO	(97)
	139. <i>Lavandula angustifolia</i>	Flores	Água destilada (decoção)	ND	Inibição da XO	(97)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

	<i>140. Leonurus sibiricus</i>	Folhas	Água	ND	Redução dos níveis séricos de AU e creatinina em ratos com hiperuricemia e promoção da excreção de AU pelos rins	(129)
	<i>141. Lycopus europaeus</i>	Planta inteira, folhas	Água	Luteolina-7-glucosídeo	Redução da atividade de geração de AU	(134)
	<i>142. Melissa officinalis L.</i>	Folhas	Água destilada (decocção)	ND	Inibição da XO	(97)
	<i>143. Mentha canadensis</i>	Raízes, ervas	Metanol	ND	Inibição da XO	(133)
	<i>144. Mentha pulegium</i>	Partes aéreas	Água	ND	Inibição da XO	(132)
	<i>145. Mentha spicata L.</i>	Folhas	Água destilada (decocção)	ND	Inibição da XO	(97)
	<i>146. Mesona procumbens</i>	ND	ND	ND	Redução do SUA, LXO, regula positivamente OAT1, regula negativamente GLUT9	(130)
	<i>147. Orthosiphon stamineus</i>	Folhas e partes aéreas	Etanol, metanol	ND	Inibição da XO; Redução do nível de urato sérico em ratos hiperuricemicos e aumento significativo	(129)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

					no volume de urina e excreção de eletrólitos	
<i>148. Perilla frutescens</i>	ND	ND	Ácido cafeico, café de vinil, ácido rosmarínico, rosmarinato de metilo, apigenina, ácido protocatecuico, ácido clorogénico, ácido 4-metoxicinâmico, ácido oleanólico, caempferol-3-O-rutinosídeo, luteolina, ácido metil-rosmarínico, apigenina e 4, 5,7-trimetoxiflavona		A apigenina exibe uma atividade inibidora da XO mais forte em comparação com outros compostos; Inibição da XO e redução de SUA	(130)
<i>149. Pogostemon Cablin (Blanco)</i>	Partes aéreas, folhas	Água, metanol	Ácido rosmarínico		Potente inibição da XO	(129) (130)
<i>150. Premna serratifolia</i>	Planta inteira, madeira sem casca	Etanol	ND		Inibição do edema da pata do rato	(129)
<i>151. Rabdosia japonica Hara</i>	Folhas secas	ND	Pedalitina; quercetina; rutina; isoquercitrina; ácido rosmarínico; ácido ursólico; ácido kójico; α -tocoferol; ácido 3-hidroxifenilacético; ácido homoválico; ácido 3,4-hi-hidroxifenilacético		Inibição da XO	(131)
<i>152. Rosmarinus officinalis L.</i>	Folhas, partes aéreas	Água destilada (decoção), etanol, diclorometano,, metanol	ND		Inibição da XO	(97) (133)
<i>153. Salvia miltiorrhiza</i>	Raízes	Etanol 60%	Litospermato de magnésio B; Ácido salvianólico B; tansinona II B; tanshindiol B; tanshindiol A; 15,16-		Inibição da XO; Redução da geração de AU e	(131) (134)

				dihidrotansinona I; 1,2-dihidrotansinona I; danshenxinkun B; criptotansinona; tansinona I; 3-hidroxi metileno tanshinquinona; metileno tanshinquinon; tansinona II A; Ácido litospérmico	atividade antioxidantes e anti-inflamatória	
	<i>154. Salvia nemorosa L.</i>	Partes aéreas	n-hexano, diclorometano e metanol	2E-Hexenal; a-Thujeno; Sabineno; a-Terpineno; o-Cimeno; g-terpineno; terpineno-4-ol; Carvacrol; E-Cariofileno; a-Humuleno; b-Ioneno; Bicyclogermacreno; Espatuleno; Óxido de cariofileno; a-Cadinol; epóxido de humuleno, óxido de Leden; 14-hidroxi a-humuleno, 2E, 6E-Farnesol; hexahidrofarnesil acetona; fitol; hidrocarbonetos monoterpênicos; monoterpênicos oxigenados; hidrocarbonetos sesquiterpênicos; sesquiterpênicos oxigenados	Inibição da XO	(131)
	<i>155. Scutellaria barbata</i>	Folhas	Metanol	ND	Redução da geração de AU	(134)
	<i>156. Scutellaria baicalensis</i>	ND	ND	Flavonóides: baicalina (ácido 5,6-di-hidroxi-2-fenil-4H-1-benzopirano-4-ona-7-O-D-b-glucurónico) e sua aglicona: baicaleína	Efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, pois elimina as EROs, atenua a atividade do NF-kB e suprime a expressão de várias citocinas e quimiocinas inflamatórias, incluindo proteína-1 quimiotática	(134) (158)

					de monócitos (MCP-1), óxido nítrico sintase, ciclooxigenases, lipoxigenases, moléculas de adesão celular, fator de necrose tumoral e interleucinas.	
	<i>157. Teucrium polium L.</i>	Partes aéreas	Metanol, clorofórmio, acetato de etilo	Poliumoside B; poliumoside; 8-O-acetylharpagida; teucardoside; luteolina 7-O-rutinosido; luteolina 7-O- neohesperidoside; luteolina 7-O-glucosídeo; luteolina 40-O-glucosídeo	Inibição da XO	(131) (135)
	<i>158. Thymus vulgaris L.</i>	Folhas	Água destilada (decoção)	ND	Inibição da XO	(97)
	<i>159. Vitex negundo</i>	Folhas e raízes	Água, hidroalcoólico, metanol	Flavonoídes, esteróides, taninos e terpenóides	Inibição da XO; Redução da atividade de geração de AU	(129) (134) (133)
Lardizabalaceae	<i>160. Sinofranchetia chinensis</i>	Planta seca, caule	Metanol	Liquiritigenina; isoliquiritigenina	Redução da atividade de geração de AU	(131) (134)
Lauraceae	<i>161. Cinnamomum cassia</i>	Galhos e casca do caule/árvore	Metanol	Eugenol, Cinamaldeído, 2- Metoxicinamaldeído, 2- Hidroxicinamaldeído, ácido cinâmico, Coniferaldeído, Álcool cinâmico, O-Ácido cumarínico, Dihidromelilotósido, Metididromelilotósido, Rosavina, Cinnacasolide A, Cinnacasolide B, Cinnacasolide C	Inibição da XO; Redução da geração de AU; Atividade uricosúrica; O cinamaldeído demonstrou ser um potente inibidor da XO	(129) (134) (130) (133)

					em comparação com outros compostos identificados	
	<i>162. Cinnamomum cinnamon</i>	Folhas	Metanol	ND	Inibição da XO; Redução da atividade de geração de AU	(129)
	<i>163. Cinnamomum osmophloeum</i>	Folhas	Hidrodestilação	Cinamaldeído	Redução da atividade de geração de AU	(134)
	<i>164. Cinnamomum zeylanicum</i>	Partes aéreas, planta inteira, casca	Água, éter de petróleo	ND	Inibição da XO Redução do AU na urina	(129) (132) (133)
Lecythidaceae	<i>165. Barringtonia racemosa</i>	Folhas, Endospermanol, Pericarpo Eixo de inflorescência	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
Loganiaceae	<i>166. Strychnos nuxvomica</i>	Folhas	Água, hidroalcoólico, metanol	ND	Redução da geração de AU	(134) (133)
Loranthaceae	<i>167. Amyena scandens</i>	Folhas	Acetona-água	Proantocianidinas oligoméricas	Redução da atividade de geração de AU	(134)
Lycopodiaceae	<i>168. Palhinhaea cernua</i>	Planta inteira	Etanol	Apigenina-4'-O-(2''-O-p-coumaroil)-β-D-glucopiranosídeo	Redução da atividade de geração de AU	(134)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Lythraceae	<i>169. Lagerstroemia speciosa</i>	Folhas	Metanol, butanol, água, acetato de etilo	Dialactona de ácido valoneico; ácido elágico	Inibição da XO	(131) (133)
	<i>170. Punica granatum</i>	Sementes	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
	<i>171. Woodfordia floribunda</i>	Flor	Etanol	Flavonoídes	Anti-gota	(129)
Malvaceae	<i>172. Abutilon indicum</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>173. Gossypium herbaceum</i>	Folhas	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>174. Hibiscus sabdariffa</i>	Cálice, planta inteira	Água, Etanol, fração de acetato de etilo e fração de água	Epigalocatequina galla ácido cafeico, epigalocatequina, catequina e ácido protocatecuico	Inibição da XO; Redução significativa do nível de AU sérico; efeito uricosúrico; Diminuição as concentrações urinárias de creatinina, AU, citrato, tartarato, cálcio, sódio; Não causa um impacto significativo na ALT, AST, Scr, SXO, LXO, aumenta a urease sérica e hepática.	(129) (134) (130) (133)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Melanthiaceae	175. <i>Veratrum grandiflorum</i>	Raiz	ND	Resveratrol (trans-3,5,40- trihidroxistibeno)	Atividade antiinflamatória (diminui a IL-1 β e IL-6)	(134)
Meliaceae	176. <i>Swietenia mahagoni</i>	Sementes	Metanol	ND	Inibição da XO	(133)
Menispermaceae	177. <i>Cocculus hirsutus</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
	178. <i>Tinospora cordifolia</i>	Planta inteira	ND	Berberina	Redução da geração de AU através da inibição da XO; diminuição da reabsorção de urato e aumento da excreção de urato; Redução rápida dos níveis séricos de AU; Atividade anti-inflamatória, através da regulação negativa da expressão do inflamassoma NLRP3, IL-1 β , IL-2, IL-6 e TNF- α	(133)(159)
	179. <i>Tinospora rumphii</i>	Folhas	Metanol	Alcaloídes, terpenoides, taninos e Glicosídeos cardíacos	Inibição da XO	(129)
Molluginaceae	180. <i>Mollugo cerviana</i>	Raízes, planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Moraceae	<i>181. Artocarpus communis</i>	Córtex da raiz	Clorofórmio	Cyclogeracommunina; artoflavona A; artomunioisoxantona; artocommunol CC; artochamina D; artochamina B; dihidroartomunoxantona	Inibição da XO	(131)
	<i>182. Artocarpus elasticus</i>	Raiz	ND	Cicloartelastoxantona; artelastoheterol; cicloartobiloxantona; artonol A	Anti-gota	(131)
	<i>183. Ficus benghalensis</i>	Folhas	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>184. Ficus carica</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>185. Morus alba</i>	Galhos	Metanol, etanol	Morin (3,5,7,2',4'-Pentahidroxi-flavona); Mulberrosídeo A, resveratrol, rutina, quercetina e morina	Redução da atividade de geração de AU; Atividade uricosúrica	(134)
Myristicaceae	<i>186. Myristica fragrans</i>	Noz	Etanol, diclorometano, metanol	ND	Inibição da XO	(130)
						(133)
Myrtaceae	<i>187. Caryophyllus aromaticus</i>	Botões de Flores	Água destilada (decoção)	ND	Inibição da XO	(97)
						(133)
	<i>188. Malaleuca leucadendra</i>	Tronco e fruto	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
Nymphaeaceae	<i>189. Plumula nelumbinis</i>	ND	Metanol	Quercetina	Inibição da XO	(131)
Oleaceae	<i>190. Fraxinus excelsior</i>	Folha	Água	ND	Fraca Inibição da XO	(132)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

	<i>191. Fraxinus rhynchophylla</i>	Casca de árvore	Metanol	Fraxetina e esculetina	Redução da atividade de geração de AU	(134)
	<i>192. Olea europaea</i>	Folhas	Água, etanol	Oleuropeína, apigenina, luteolina, ácido cafeico, luteolina-7-O- β -D-glucosídeo	Inibição da XO	(129) (133)
	<i>193. Schrebera swietenioides</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
Oxalidaceae	<i>194. Averrhoa carambola</i>	Folhas, flores, casca de fruta madura	Etanol, água destilada, metanol	ND	Inibição da XO	(129) (133)
Papaveraceae	<i>195. Papaver rhoeas</i>	Folhas, flores	ND	ND	Anti-gota	(133)
Phyllanthaceae	<i>196. Phyllanthus emblica</i>	Fruto	Álcool, água	ND	Redução de plaquetas, creatinina sérica, AU, ureia no sangue e XO	(129)
	<i>197. Phyllanthus niruri</i>	Folhas	Metanol	Filantina; hipofilantina; filtetralina; nirantina	Inibição da XO, Aumento da excreção urinária de AU; Redução da atividade de geração de AU	(129) (134) (131)
Pinaceae	<i>198. Larix laricina</i>	Casca interna, planta inteira	Metanol	Fenóis e taninos	Inibição da XO; Redução da atividade de geração de AU	(134)

Piperaceae	<i>199. Peperomia pelúcida</i>	Planta inteira com flor	Éter de petróleo	ND	Redução significativa do edema da pata traseira em ratos	(129)
	<i>200. Piper betle</i>	Folhas	Etanol	4-alil-1,3-Hidroxichavicol	Inibição da XO; Redução da atividade de geração de AU	(129) (134) (131)
	<i>201. Piper Kadsura</i>	Caules	Metanol	ND	Redução da atividade de geração de AU	(134)
	<i>202. Piper longum</i>	Frutos	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>203. Piper nigrum L.</i>	Frutos	ND	Piperina	Diminuição significativa do diâmetro da pata em murganhos com hiperuricemia induzida por cristal de urato monossódico; atividade anti-inflamatória	(129) (134) (133)
	<i>204. Piper nudibaccatum</i>	Partes aéreas	Metanol	Neolignano; análogo do ácido elágico; neotaiwanensol B; sarmentosumols A e B; (2E,4E)-N-isobutilhexadeca-2,4-dienamida; (2E,4E)-N-isobutil-2,4-decadienamida; 1-[7- (1,3-benzodioxol-5-il)-1-oxo-2,4-heptadienil] piperidina; retrofractamida A; dehidropiperonalina; (2E,4E)-N-isobutil-7-(3,4 - metilenodioxifenil)hepta-2,4-dienamida; (2E,8E)-N-[9-(3,4-metilenodioxifenil)-2,8-não-adienoil] piperidina;	Inibição da XO	(131)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

				retrofractamida C; piperoleína B; 5,6-dihidropiperlonguminina; pressafonina A; trans-fitól; ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-ona; quinona; tocoferilquinona; fenilpropanoide; Diacetato de 4-alil-1,2-fenileno; monometil olivetol		
Plantaginaceae	205. <i>Plantago major</i>	Folha, raiz	Etanol	ND	Inibição da XO	(129)
	206. <i>Plantago ovata</i>	Sementes	ND	ND	Anti-gota	(133)
	207. <i>Scoparia dulcis</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)
Plumbaginaceae	208. <i>Plumbago zeylanica</i>	Raízes	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
Poaceae	209. <i>Coix lachryma-jobi</i>	Sementes	Extrato de materiais de mistura em pó (<i>phellodendron chinense</i> , <i>Atractylodes lancea</i> , <i>Achyranthes bidentata</i> e <i>Coix lachryma-jobi</i>)	ND	Diminuição do AU	(134)
						(133)
	210. <i>Cymbopogon citratos</i>	Folhas, talos	Óleo essencial	ND	Inibição da XO	(129)
						(133)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

	<i>211. Cymbopogon nardus</i>	Pecíolo	Etanol	ND	Inibição da XO	(129)
	<i>212. Imperata cylindrica</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>213. Triticum aestivum</i>	ND	ND	6-aminopurina	Anti-gota	(133)
	<i>214. Zea mays L.</i>	Estigma, partes aéreas	Água destilada (decoção)	ND	Fraca Inibição da XO	(132) (97)
Polygonaceae	<i>215. Antigonon leptopus</i>	Folhas	Metanol	ND	Inibição da XO	(133)
	<i>216. Persicaria hydropiper</i>	ND	Butanol	ND	Forte inibição da XO	(130)
	<i>217. Polygonum cuspidatum</i>	Rizoma	Água	Resveratrol	Redução da atividade de geração de AU	(134)
Portulacaceae	<i>218. Portulaca oleracea</i>	Folhas	Metanol	Flavonoídes, taninos, compostos fenólicos	Inibição da XO	(129)
Primulaceae	<i>219. Primula veris</i>	Flores	Etanol, diclorometano, metanol	ND	Anti-gota	(133)
Ranunculaceae	<i>220. Aconitum falconeri</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>221. Aconitum violaceum</i>	Raízes, rizoma	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>222. Aquilegia fragrans</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)

	<i>223. Delphinium denudatum</i>	Raízes	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>224. Nigella sativa</i>	Sementes	Hidroalcoólico, fração de hexano, clorofórmio, acetato de etilo, água	ND	Anti-gota	(133)
	<i>225. Ranunculus arvensis</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>226. Thalictrum foliolosum</i>	Planta inteira	ND	Berberina	Redução da geração de AU através da inibição da XO; diminuição da reabsorção de urato e aumento da excreção de urato; Redução rápida dos níveis séricos de AU; Atividade anti-inflamatória, através da regulação negativa da expressão do inflamassoma NLRP3, IL-1 β , IL-2, IL-6 e TNF- α	(133) (159)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Rhamnaceae	227. <i>Rhamnus alaternos</i> <i>L.</i>	Folhas	éter de petróleo, clorofórmio, acetato de etilo e metanol	Kaempferol 3-O-isorhamninoside; rhamnocitrina-3-O- isorhamninoside (2); rhamnetina-3-O-isorhamninoside	Inibição da XO	(131)
	228. <i>Ziziphus jujuba</i>	Raiz		ND	Anti-gota	(133)
Rhizophoraceae	229. <i>Carallia brachiata</i>	Casca da árvore	hexano, diclorometano, etanol, metanol	Carallidina, mahuannin A, ácido p-hidroxibenzóico	Inibição da XO	(131)
Rubiaceae	230. <i>Hedyotis diffusa</i>	Partes aéreas	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
	231. <i>Morinda citrifolia</i>	Fruta, raiz	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
	232. <i>Morinda elliptica</i>	Folhas	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
	233. <i>Morinda morindoides</i>	Folhas	Extrato de folhas	Luteolina, apigenina	Redução da atividade de geração de AU	(134)
	234. <i>Paederia foetida</i>	Folhas	ND	ND	Anti-gota	(133)
	235. <i>Paederia scandens</i>	Partes aéreas	Etanol	ND	Atividade anti- inflamatória	(134)
Rutaceae	236. <i>Citrus aurantium</i> 237. <i>Citrus limon</i>	ND	ND	Naringina, hesperidina, neoesperidina, naringenina, hesperetina, nobiletina e tangeretina	C. limetta e Hesperetina demonstraram potente inibição da XO em	(130)

	238. <i>Citrus limetta</i>				comparação com outros compostos isolados isolados.	
	239. <i>Citrus sinensis</i>	Casca da fruta	Metanol	ND	Inibição da XO	(129)
	240. <i>Phellodendron chinense Scheneid</i>	Córtex	Extrato de materiais de mistura em pó (<i>phellodendron chinense</i> , <i>atractylodes lancea</i> , <i>achyranthes bidentata</i>); água	Berberina; Phellodendrine; Magnoflorine	Redução da geração de AU através da inibição da XO; diminuição da reabsorção de urato e aumento da excreção de urato; Redução rápida dos níveis séricos de AU; Atividade anti-inflamatória, através da regulação negativa da expressão do inflamassoma NLRP3, IL-1 β , IL-2, IL-6 e TNF- α	(134) (154) (159)
Salicaceae	241. <i>Flacourtia indica</i>	Casca de árvore	ND	ND	Anti-gota	(133)
	242. <i>Populus nigra L.</i>	Casca de árvore	Cloreto de metileno-metanol	Teor total de fenóis	Redução da atividade de geração de AU	(134)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

	<i>243. Salix alba</i>	Planta inteira, casca do tronco	ND	Glicósidos e ésteres salicílicos (salicina 0,1 a 2%, salicortina), taninos catéquicos, heterósidos de fenóis, ácidos fenólicos	Anti-gota ação anti-inflamatória e analgésica	(133)
Santalaceae	<i>244. Viscum articulatum</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)
Sapindaceae	<i>245. Cardiospermum halicacabum</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>246. Dimocarpus longan malesianus</i>	Flor, pericarpo, galhos, sementes, folhas, cascas de frutas maduras	Acetato de etilo, água destilada, metanol, etanol	Proantocianidina A2; Acetonilgeraniina; Ácido gálico; corilagina; ácido elágico	Inibição da XO; Os níveis plasmáticos de urato de murganhos hiperuricemicos e o nível sérico de AU e a atividade da XO reduziram significativamente. No entanto, o extrato aumentou a atividade da XO no fígado; Redução da geração de AU; atividades uricosúricas	(129) (134) (133)
	<i>247. Dodonaea viscosa</i>	Planta inteira, folhas e galhos	1% v/v Etanol e 0,1% m/v tween 80	ND	Anti-gota	(133)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

	248. <i>Schleichera oleosa</i>	Sementes	ND	ND	Anti-gota	(133)
Sapotaceae	249. <i>Manilkara zapota</i>	Folhas, cascas, sementes	Água destilada, etanol, metanol	ND	Inibição da XO	(129)
	250. <i>Synsepalum dulcificum</i>	Fruto	Acetato de etilo, butanol	ND	Inibição da XO; Redução dos níveis séricos de AU e ativou a XO hepática	(133) (129)
Sargassaceae	251. <i>Myagropsis myagroides</i>	Planta inteira	Metanol	Fucoxantina	Atividade antiinflamatória (inibição de TNF- α , IL-1 e IL-6)	(134)
Simaroubaceae	252. <i>Ailanthus altissima</i>	Flores	Água destilada (decoção)	ND	Inibição da XO	(97)
Similaceae	253. <i>Smilax aristolochiifolia Mill</i>	Rizoma	Metanol, água (Maceração)	ND	Inibição da XO	(97)
	254. <i>Smilax aspera L.</i>	Rizoma	Metanol, água (Maceração)	ND	Inibição da XO	(97)
	255. <i>Smilax china L.</i>	Rizoma	Fração de acetato de etilo de 80% de extrato de etanol	Ácido cafeico, resveratrol, rutina e oxiresveratrol	Redução da geração de AU; Excreção de urato	(134)
	256. <i>Smilax febrifuga Kunth.</i>	Rizoma	Metanol, água (Maceração)	ND	Inibição da XO	(97)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

	<i>257. Smilax glabra</i>	Rizoma	Metanol	Astilbin; Isoastilbin; Smitilbin	Redução da atividade de geração de AU	(134)(154)
	<i>258. Smilax medica</i>	Rizoma	Metanol, água (Maceração)	ND	Inibição da XO	(97)
	<i>259. Smilax officinalis</i>	Rizoma	Metanol, água (Maceração)	ND	Inibição da XO	(97)
	<i>260. Smilax regelii Killip e C.V. Morton</i>	Rizoma	Metanol, água (Maceração)	ND	Inibição da XO	(97)
	<i>261. Smilax siphilitica</i>	Rizoma	Metanol, água (Maceração)	ND	Inibição da XO	(97)
Solanaceae	<i>262. Capsicum annum</i>	Frutos	Etanol, metanol, diclorometano	ND	Anti-gota	(133)
	<i>263. Datura metel</i>	Folhas	Metanol	ND	Redução da atividade de geração de AU	(134) (133)
	<i>264. Hyoscyamus reticulatus</i>	Folhas	Água	ND	Redução da atividade de geração de AU	(134)
	<i>265. Nicotiana tabacum</i>	Folhas	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>266. Physalis alkekengi</i>	Folhas, frutos	ND	ND	Inibição da XO	(133)
	<i>267. Physalis minima</i>	Frutos	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>268. Physalis peruviana</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

	<i>269.Solanum nigrum</i>	Folhas	ND	ND	Anti-gota	(133)
	<i>270.Withania somnifera</i>	Raízes, caule	ND	Lactonas esteroides; alcaloides; ácidos fenólicos e Withanolide A, B, D, F; Withaferin A; Isowithanolide F; Withanoside VI; Sitoindosides (VII e VIII); Sitoindosides (IX e X)	Atividade anti-inflamatória e antioxidante	(133)(160)
Sterculiaceae	<i>271.Pterospermum heyneanum</i>	Flores, frutos	ND	ND	Anti-gota	(133)
Thelypteridaceae	<i>272.Christella parasítica</i>	Planta inteira	ND	ND	Anti-gota	(133)
Thymelaeaceae	<i>273.Phaleria macrocarpa</i>	Folhas	Metanol	Falerina	Inibição da XO	(129)
Urticaceae	<i>274.Urtica dioica L.</i>	Folhas, partes aéreas floridas, planta inteira	Água destilada (decoção), etanol, diclorometano, metanol	Flavonoides (entre 0,7 e 1,8%) derivados do quercetol, campferol e ramnetol; ácidos orgânicos, taninos, terpenos, linhanos, fitosteróis; saponinas, aminoácidos, vitaminas e minerais; Ácido fórmico, histamina, serotonina, acetilcolina, leucotrieno, ácidos gordos, óleos essenciais, fenóis, carotenóides, c- e o-glicosídeos, ceramidas, derivados do ácido cafeico, ácidos fenólicos, ácidos benzóicos, ácidos cinâmicos, cumarinas, clorofilas, polissacarídeos, isolectinas	Inibição da XO, ação diurética e anti-inflamatória e antioxidante e analgésica	(97)(133) (161)
Verbenaceae	<i>275.Lantana camara</i>	Folhas	Etanol	ND	Inibição da XO	(129)

Fitoterapia no tratamento da gota
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Violaceae	276. <i>Viola odorata</i>	Partes aéreas	Etanol, diclorometano, metanol	ND	Anti-gota	(133)
Vitaceae	277. <i>Cissus quadrangularis</i>	Tronco	ND	ND	Anti-gota	(133)
	278. <i>Vitis vinifera</i>	Frutos, sementes	Acetona, água	Procianidinas	Redução da atividade de geração de AU	(134) (133)
Zingiberaceae	279. <i>Alpinia galanga</i>	Rizoma	Etanol	ND	Inibição da XO	(129)
	280. <i>Curcuma amada</i>	Rizomas	ND	ND	Anti-gota	(133)
	281. <i>Curcuma caesia</i>	Rizomas	ND	ND	Anti-gota	(133)
	282. <i>Curcuma longa</i>	Planta inteira	Metanol	ND	Inibição da XO	(129) (133)
	283. <i>Kaempferia galanga</i>	Rizoma	Etanol, metanol	ND	Inibição da XO	(129)
	284. <i>Kaempferia parviflora</i>	Rizoma	ND	ND	Anti-gota	(133)
	285. <i>Zingiber officinale</i>	Rizomas	Metanol, água	ND	Inibição da XO; Redução significativa dos níveis de AU em ratos hiperuricemicos	(129) (133)

	<i>286. Zingiber zerumbet</i>	Rizoma	Mistura de hexano e acetato de etilo	Zerumbona	Inibição significativa do edema da pata traseira em ratos	(129)
Zygophyllaceae	<i>287. Tribulus terrestris</i>	Frutos, sementes		ND	Anti-gota	(133)

AU: ácido úrico, ALT: transaminase de alanina, AST : Aspartato transaminase, EROs: espécies reativas de oxigénio, GLUT9: transportador de glicose 9, IL-: Interleucina, IL-1 β : Interleucina 1-beta, LXO: xantina oxidase hepática, MCP-1: proteína-1 quimiotática de monócitos, MSU: urato monossódico, ND: não disponível, NF-kB: fator nuclear kappa B, NLRP3: do inglês *NLR Family Pyrin Domain Containing 3*, OAT: transportadores de aniões orgânicos, Scr: creatinina sérica, SUA: ácido úrico sérico, SXO: xantina oxidase sérica, TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa, XO: xantina oxidase;

