

Evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre o tratamento da gota

Rafael Leite Pacheco^I, Ana Luiza Cabrera Martimbiano^{II}, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca^{III}, Rachel Riera^{IV}

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM)

RESUMO

Contexto: A gota é uma doença articular metabólica inflamatória, caracterizada pelo acúmulo de cristais de monourato de sódio no líquido sinovial das articulações e em outros tecidos. **Objetivo:** apresentar as evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre efetividade e segurança de intervenções disponíveis para o manejo da gota. **Métodos:** Foram identificadas revisões sistemáticas a partir de busca na Biblioteca Cochrane. Dois autores avaliaram as revisões quanto aos critérios de elegibilidade das revisões encontradas e apresentaram síntese de seus achados. **Resultados:** Foram incluídas 13 revisões sistemáticas Cochrane (6 para gota aguda e 7 para gota crônica) que avaliaram intervenções medicamentosas sistêmicas e locais (tópica e intra-articular) e mudanças no estilo de vida. A confiança no corpo final das evidências encontradas variou de desconhecida a moderada entre os desfechos considerados. Os principais resultados mostraram que anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) convencionais são tão efetivos quanto AINE inibidores da ciclo-oxigenase-2 e corticoides para controle da dor em pacientes com gota aguda. Para gota crônica, o alopurinol parece ser semelhante ao febuxostate e a benzbromarona na prevenção de crises de gota. **Conclusão:** Nenhum dos achados das revisões forneceu evidência de alta certeza sobre os efeitos das intervenções para gota, ou seja, estudos futuros podem, com variada probabilidade, modificar a estimativa que conhecemos hoje para os efeitos das intervenções avaliadas.

PALAVRAS-CHAVE: Revisão, gota, medicina baseada em evidências, prática clínica baseada em evidências, tomada de decisão clínica

INTRODUÇÃO

A gota é uma doença articular metabólica inflamatória, caracterizada pelo acúmulo de cristais de monourato de sódio no líquido sinovial das articulações e em outros tecidos.¹

Clinicamente a gota pode se manifestar mais comumente por (a) episódios agudos de monoartrite dolorosa, que

pode ser incapacitante, (b) doença crônica com dor articular, acompanhada de erosão óssea e dano nas articulações, (c) doença crônica com tofos (depósitos sólidos de monourato de sódio) que podem se romper, infectar ou limitar a função articular e (d) nefrolitíase.²

Estima-se que 3% da população geral e 7% dos homens com mais de 75 anos tenham o diagnóstico de gota em todo

^IMédico pós-graduando do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Pesquisador do Centro Universitário São Camilo (CUSC).

^{II}Fisioterapeuta. Professora de Medicina Baseada em Evidências da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES). Professora de Medicina Baseada em Evidências do Centro Universitário São Camilo (CUSC).

^{III}Psicóloga, pós-graduanda do Programa de Pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Preceptora do Programa de Residência Médica de Emergências Clínicas da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^{IV}Reumatologista, professora adjunta da Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenadora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa/Hospital Sírio-Libanês. Pesquisadora voluntária, Cochrane Brazil.

Endereço para correspondência:

Ana Luiza Cabrera Martimbiano

Rua Botucatu, 740 — 3º andar — Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04023-900

Tel. (11) 5576-4203 — E-mail: analuizacabrera@hotmail.com

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 13 de maio de 2019. Última modificação: 13 de maio de 2019. Aceite: 24 de junho 2019.

o mundo.^{2,3} Esta prevalência está em contínuo crescimento,⁴ e, atualmente, a gota é a causa mais comum de artrite inflamatória em homens.²

As diretrizes de 2012 do American College of Rheumatology usam a avaliação dos cristais de monourato de sódio no líquido sinovial como o padrão ouro para o diagnóstico de gota, juntamente com a história e o exame físico (esta diretriz está sendo atualizada no momento, com previsão de publicação em 2020).⁵ No entanto, a punção de líquido sinovial pode ser difícil de realizar em pequenas articulações (como nos dedos dos pés) e até mesmo de interpretar. O papel dos algoritmos (baseados em sinais, sintomas e exames laboratoriais) no diagnóstico de gota está sendo investigado. Métodos de imagem são usados para auxílio no diagnóstico de casos complexos de gota.⁶

Quanto ao tratamento, os objetivos de longo prazo para pacientes que já experimentaram sinais e sintomas da doença (gota estabelecida ou prevalente) incluem a prevenção de crises de gota (artrite aguda) e a reversão das manifestações anteriores da doença por meio do controle dos níveis séricos de urato. Na prática clínica, para atingir esses objetivos, são utilizadas abordagens que combinam modificação do estilo de vida e terapia medicamentosa para reduzir os níveis séricos de urato.⁵

A identificação dos tipos de abordagens terapêuticas, seus potenciais efeitos e a certeza que embasam as evidências por trás destes efeitos precisam ser conhecidos tanto pelos pacientes quanto pelos profissionais de saúde.

OBJETIVOS

Apresentar as evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre efetividade e segurança de intervenções para o tratamento da gota.

MÉTODOS

Desenho e local do estudo

Revisão de revisões sistemáticas Cochrane desenvolvida na Disciplina de Medicina Baseada em Evidências, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Critérios para incluir revisões

Tipos de estudos

Foram incluídas apenas revisões sistemáticas Cochrane completas. Foi considerada apenas a última versão de cada revisão. Revisões excluídas da biblioteca Cochrane e protocolos de revisões sistemáticas (revisões em andamento) não foram incluídos.

Tipos de participantes

Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de gota, segundo critérios determinados pelos autores da revisão sistemática. Foram consideradas condições agudas (“crise de gota”) e crônicas (incluindo terapia de manutenção e tratamento de tofo).

Tipos de intervenções e desfechos

Qualquer intervenção nutricional, farmacológica, intervencionista ou cirúrgica para o tratamento da gota. Foram considerados quaisquer desfechos clínicos de efetividade ou segurança.

Busca por estudos

Realizamos busca sistematizada na Cochrane Database of Systematic Reviews, CDSR (via Wiley), no dia 26 de março de 2019, utilizando a estratégia de busca apresentada na **Tabela 1**.

Seleção dos estudos

Dois autores (RLP e COCL) avaliaram e selecionaram os títulos e resumos das revisões sistemáticas quanto à sua concordância com os critérios de elegibilidade deste estudo. As divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador (RR ou ACLM).

Apresentação dos resultados

Os resultados das revisões sistemáticas incluídas foram traduzidos, resumidos e apresentados de modo narrativo, e a qualidade do corpo da evidência foi avaliada pela ferramenta GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) quando disponível na revisão original.⁷

RESULTADOS

A busca inicial resultou em 100 revisões sistemáticas Cochrane. Treze revisões preencheram os critérios de inclusão e foram consideradas neste estudo, sendo seis para episódios agudos de gota⁸⁻¹³ e sete para gota crônica.¹⁴⁻²⁰ A seguir, apresentamos cada revisão em mais detalhes. As características metodológicas e os achados mais relevantes das revisões são apresentados na **Tabela 2**.⁸⁻²⁰

Tabela 1. Estratégia de busca para a Biblioteca Cochrane

#1 MeSH descriptor: [Gout] explode all trees
#2 Gout OR Gouts
#3 MeSH descriptor: [Arthritis, Gouty] explode all trees
#4 (Gouty Arthritis) OR (Gouty Arthritides) OR (Arthritides, Gouty)
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
Filter: in Cochrane Reviews

Tabela 2. Principais resultados das revisões sistemáticas Cochrane sobre tratamento da gota e que incluíram pelo menos um estudo primário

Gota aguda			
Intervenção	Comparações	Principais resultados	Certeza da evidência (GRADE)*
Anti-inflamatório não esteroidal ⁸	Tenoxicam <i>versus</i> placebo	- Benefício com tenoxicam: - Dor - Não encontrada diferença entre as intervenções: - Eventos adversos	Baixa Baixa
	Anti-inflamatórios não esteroidais convencional <i>versus</i> anti-inflamatórios não esteroidais inibidor da ciclo-oxigenase-2	- Não encontrada diferença entre as intervenções: - Dor - Qualidade de vida - Benefício com inibidor da ciclo-oxigenase-2: - Eventos adversos - Abandono do tratamento	Moderada Moderada Moderada Moderada
	Anti-inflamatórios não esteroidais AINE <i>versus</i> corticoide	- Não encontrada diferença entre as intervenções: - Dor - Eventos adversos	Moderada Moderada
	Corticoide intra-articular ⁹	Nenhum ensaio clínico randomizado identificado	-
Corticoide sistêmico ¹⁰	Corticoides <i>versus</i> indometacina ou diclofenaco	Devido à falta de dados numéricos nos estudos incluídos, não foi possível fazer uma síntese quantitativa dos resultados, mas apenas um relato qualitativo. Os estudos mostraram melhora da dor e função com o uso de corticoide, mas este benefício pode ter ocorrido ao acaso.	Não avaliada
Colchicina ¹¹	Colchicina em altas doses (4.8 mg/6 horas) <i>versus</i> placebo	- Benefício com colchicina: - Dor - Risco com a colchicina: - Eventos adversos	Baixa Baixa
	Colchicina em baixas doses (1.8 mg/5 horas) <i>versus</i> placebo	- Benefício com colchicina: - Dor - Não encontrada diferença entre as intervenções: - Eventos adversos	Baixa Baixa
	Canakinumabe (10-150 mg) <i>versus</i> triancinolona acetona (40 mg)	- Benefício com canakinumabe: - Dor após 72 horas - Edema articular após 72 horas - Benefício com corticoide: - Eventos adversos	Moderada Moderada Moderada
Inibidores de interleucina 1 ¹²	Rilonacepte (320 mg) <i>versus</i> indometacina (150 mg/dia por 3 dias + 75 mg/dia por 9 dias)	- Benefício com indometacina: - Dor - Não encontrada diferença entre as intervenções: - Eventos adversos entre os grupos	Baixa Baixa
Intervenções relacionadas com estilo de vida ¹³	Gelo tópico <i>versus</i> nenhuma intervenção	- Benefício com gelo tópico: - Dor	Baixa

Continua...

Tabela 2. Continuação

Gota aguda			
Intervenção	Comparações	Principais resultados	Certeza da evidência (GRADE)*
Alopurinol ¹⁴	Alopurinol (100-300 mg/dia) versus placebo	- Benefício com alopurinol: - Nível sérico adequado de ácido úrico - Não encontrada diferença entre as intervenções: - Crises de gota - Eventos adversos graves	Moderada Moderada Moderada
	Alopurinol (100-300 mg/dia) versus febuxostate (80 mg/dia)	- Benefício com febuxostate: - Nível sérico adequado de ácido úrico - Não encontrada diferença entre as intervenções: - Crises de gota - Eventos adversos graves	Baixa Baixa Moderada
	Alopurinol (100-600 mg/dia) versus benzbromarona (100-200 mg/dia)	- Não encontrada diferença entre as intervenções: - Crises de gota - Nível sérico de ácido úrico adequado.	Baixa Moderada
Febuxostate ¹⁵	Febuxostate versus placebo	- Risco com febuxostate 120 mg/dia: - Crises de gota após 4 a 28 semanas	Moderada
		- Risco com maior com febuxostate 80 mg/dia - Descontinuidade do tratamento	Não avaliada
		- Benefício com febuxostate 40 mg/dia, 80 mg/dia e 120 mg/dia: - Alvo sérico de ácido úrico adequado	Baixa
	Febuxostate versus alopurinol (após 24 a 52 semanas)	- Benefício com febuxostate 240 mg/dia - Crises de gota	Não avaliada
		- Benefício com febuxostate 80 mg/dia: - Nível sérico de ácido úrico adequado	Baixa
		- Benefício com febuxostate 120 mg/dia: - Nível sérico de ácido úrico adequado	Moderada
Intervenções para tofo ¹⁶	Pegloticase 8 mg duas vezes por mês versus placebo	- Não encontrada diferença entre as intervenções: - Regressão dos tofos - Risco com pegloticase: - Descontinuidade do tratamento devido a eventos adversos	Moderada Moderada
	Pegloticase 8 mg uma vez por mês versus placebo	- Não encontrada diferença entre as intervenções: - Regressão dos tofos - Risco com pegloticase: - Descontinuidade do tratamento devido a eventos adversos	Moderada Moderada
Intervenções relacionadas ao estilo de vida ¹⁷	Leite em pó enriquecido com glicomacropéptidos versus leite em pó não enriquecido ou lactose	- Não encontrada diferença entre as intervenções: - Crises de gota - Função física - Eventos adversos graves	Baixa
Pegloticase ¹⁸	Nenhum ECR incluído	-	-
Suplementos dietéticos ¹⁹	Vitamina C versus alopurinol	Apenas desfechos laboratoriais não considerados pela revisão sistemática foram avaliados no ensaio clínico incluído	-

Continua...

Tabela 2. Continuação

Gota aguda			
Intervenção	Comparações	Principais resultados	Certeza da evidência (GRADE)*
Uricosúricos ²⁰	Benzbromarona versus alopurinol	• Não encontrada diferença entre as intervenções: • Crises de gota • Nível sérico de ácido úrico adequado • Descontinuidade do tratamento devido a eventos adversos • Eventos adversos	Baixa Moderada Baixa Baixa
	Benzbromarona versus probenecida	• Não encontrada diferença entre as intervenções: • Crises de gota • Benefício com benzbromarona: • Nível sérico adequado de ácido úrico • Descontinuidade do tratamento devido a eventos adversos • Eventos adversos	Baixa Moderada Baixa Baixa

*GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)⁷ é uma ferramenta para avaliar a qualidade das evidências e a força das recomendações. A qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto (forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado), moderado (há confiança moderada no efeito estimado), baixo (a confiança no efeito é baixa) e muito baixo (a confiança na estimativo de efeito é muito limitada; há importante grau de incerteza nos achados).

Gota aguda

Anti-inflamatórios não esteroidais

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), incluindo os inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), são comumente utilizados no manejo da gota aguda. A revisão⁸ avaliou o uso de diferentes regimes de AINES em pacientes com gota aguda e os principais achados foram:

- Tenoxicam *versus* placebo:
 - Proporção de participantes com redução de pelo menos 50% da dor após 24 horas: maior no grupo tenoxicam (risco relativo [RR] = 2,75; intervalo de confiança de 95% [IC 95%] = 1,13 a 6,72; um ECR, 30 participantes; baixa certeza da evidência).
 - Número de eventos adversos: sem diferença entre os grupos de intervenção (RR 0,2; IC 95% 0,01 a 3,85; um ECR, 30 participantes; baixa certeza da evidência).
- AINE convencionais *versus* AINE inibidores de COX-2:
 - Redução da dor (escala de 0-10, na qual quanto maior a pontuação, maior a dor): sem diferença entre os grupos de intervenção (diferença de médias [DM] = -0,03; IC 95% -0,19 a 0,13; quatro ECRs, 746 participantes; moderada certeza da evidência).
 - Qualidade de vida (escala de 0 a 100, sendo valores mais próximos de 0 indicando pior qualidade de vida): sem diferença entre os grupos de intervenção (IC 95% 2% favorecendo inibidores de COX-2 a 3% favorecendo AINE; um ECR, 222 participantes; moderada certeza da evidência).

- Número de participantes relatando eventos adversos: maior no grupo AINE (RR 1,58; IC 95% 1,38 a 1,81; quatro ECRs, 974 participantes; moderada certeza da evidência).
- Número de participantes que abandonaram o tratamento: maior no grupo AINE (RR 2,4; IC 95% 1,35 a 4,27; quatro ECRs, 974 participantes; moderada certeza da evidência).

- AINE *versus* corticoide
 - Dor (escala de 0 a 100 na qual quanto maior a pontuação, maior a dor): sem diferença entre os grupos de intervenção (DM 1,74; IC 95% -1,44 a 4,92; dois ECRs, 208 participantes; moderada certeza da evidência)
 - Número total de eventos adversos: sem diferença entre os grupos de intervenção (RR 1,58; IC 95% 0,76 a 3,28; dois ECRs; 208 participantes; moderada certeza da evidência).

Os autores concluíram que, em pacientes com gota aguda, os AINE convencionais e os inibidores de COX-2 foram similares quanto aos desfechos de efetividade, mas os inibidores de COX-2 se associaram a menor risco de eventos adversos. Também não houve diferenças entre o uso de corticoides e AINE. A certeza da evidência, de modo geral, foi limitada pelo risco de viés dos estudos incluídos, imprecisão e risco de viés de publicação. Para quase todas as análises de desfechos primários, a certeza da evidência foi moderada, indicando que futuros estudos podem alterar algumas conclusões. Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010120.pub2/full>.

Corticoide intra-articular

O objetivo da revisão⁹ foi avaliar o uso de corticoide intra-articular para o tratamento da gota aguda. A busca foi realizada em 2012 e nenhum ECR ou ensaio *quasi*-randomizado foi identificado.

Apesar de a infiltração com corticoide intra-articular ser utilizada na prática, nenhuma evidência proveniente de ECR foi encontrada. Os autores da revisão sugerem que evidências indiretas do uso de corticoides intra-articular em outras condições, como a osteoartrite e a artrite reumatoide, podem ser indicativas do efeito desta intervenção em pacientes com gota.

Futuras atualizações desta revisão deverão buscar por ECRs publicados após 2012, com o objetivo de reduzir a incerteza. Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009920.pub2/full>.

Corticoide sistêmico

Esta revisão¹⁰ avaliou o uso do corticoide sistêmico para crise de gota aguda e incluiu três ECRs (148 participantes). Os três ECRs compararam corticoides sistêmicos diretamente com outra intervenção (indometacina ou diclofenaco). Os autores planejaram avaliar dor, perda de função e eventos adversos, porém os dados foram insuficientes para qualquer análise. A heterogeneidade dos estudos incluídos e a falta de dados numéricos impediram que uma síntese quantitativa fosse realizada e, portanto, os autores apresentaram os dados dos estudos descritivamente. Os corticosteroides sistêmicos podem melhorar a dor e a incapacidade, no entanto, esse achado pode ter ocorrido ao acaso. Não há informações precisas sobre os eventos adversos e apenas uma minoria de pacientes tratados com o prednisolona oral relatou eventos adversos menores.

A revisão foi publicada em 2008 e, na época, o uso do GRADE para avaliar a certeza da evidência não era mandatório. Esta revisão mostra que até, a data de sua publicação, havia pouca evidência proveniente de ECRs sobre o uso de corticoides sistêmicos em pacientes com gota aguda e as implicações para a prática são limitadas. Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005521.pub2/full>.

Colchicina

A revisão¹¹ avaliou o uso da colchicina para gota aguda e encontrou dois ECRs envolvendo 124 participantes. As análises foram realizadas comparando-se regimes de doses diferentes. Altas doses foram definidas como 4,8 mg de colchicina em seis horas e baixas doses, como 1,8 mg em cinco horas. Em um estudo, foi relatado que se utilizou uma dose de 0,5 mg/h até o completo alívio dos sintomas ou "toxicidade", porém não foi relatada a dosagem média recebida pelo grupo intervenção.

Na comparação de colchicina em altas doses com placebo, um maior número de pacientes no grupo colchicina teve uma redução de pelo menos 50% em escores de dor medida em 32 a 36 horas do início dos sintomas (RR 2,16; IC 95% 1,28 a 3,65; dois ECRs, 124 participantes; baixa certeza da evidência). O número de eventos adversos foi maior no grupo colchicina (RR 3,81; IC 95% 2,28 a 6,38; dois ECRs, 124 participantes; baixa certeza da evidência).

Colchicina em baixas doses também resultou em um maior número de pacientes com redução de pelo menos 50% da dor, quando comparada ao placebo (RR 2,43; IC 95% 1,05 a 5,64; um ECR, 103 participantes; baixa certeza da evidência). A diferença no número de eventos adversos não foi significativa entre os grupos, mas ocorrem poucos eventos e o intervalo de confiança da análise ficou amplo, refletindo a imprecisão dessa estimativa (RR 1,24; IC 95% 0,55 a 2,79; um ECR; 103 participantes; baixa certeza da evidência).

Apesar de a colchicina ser utilizada comumente no manejo de pacientes com gota, a evidência do seu uso foi avaliada apenas por dois ECRs pequenos. Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006190.pub2/full>.

Inibidores da interleucina-1

O uso de inibidores da interleucina-1 vem sendo proposto para várias condições inflamatórias, principalmente artrite reumatoide. A inibição da interleucina-1 bloqueia a cascata inflamatória, o que na teoria ajudaria no manejo da fase aguda da gota. Esta revisão¹² avaliou os efeitos dos inibidores da interleucina-1 em pacientes com gota aguda e quatro ECRs foram incluídos (806 participantes). Os principais achados foram:

- Canakinumabe (10-150 mg) *versus* corticoide (triancinolona acetona, 40 mg).
- Dor após 72 horas (escala de 0-100, com maior pontuação significando maior dor): menor com canakinumabe (IC 95% -15,24 a -5,9 pontos; dois ECRs, 443 participantes; moderada certeza da evidência).
- Proporção de pacientes com edema articular após 72 horas: menor com canakinumabe (RR 1,39; IC 95% 1,11 a 1,74; três ECRs, 523 participantes; moderada certeza da evidência).
- Proporção de participantes com pelo menos um evento adverso: maior com canakinumabe (RR 1,2; IC 95% 1,05 a 1,39; três ECRs, 654 participantes; moderada certeza da evidência).
- Rilonacepte (320 mg) *versus* indometacina (150 mg/dia por três dias mais 75 mg/dia por nove dias).

- Mudança na dor após 72 horas (escala de 0-10, com maior pontuação significando maior dor): maior redução com a indometacina (DM do *baseline* -2,52; IC 95% -0,29 a -4,75; um ECR, 151 participantes; baixa certeza da evidência).
- Eventos adversos: houve poucos eventos e o resultado foi impreciso e não identificou diferença entre os grupos de intervenção (RR 1,19; IC 95% 0,75 a 1,88; um ECR, 151 participantes; baixa certeza da evidência).

A qualidade da evidência foi reduzida devido a incertezas quanto ao risco de viés de seleção dos estudos incluídos e pela imprecisão das estimativas. Os autores concluíram que o uso do canakinumabe pode estar associado a algum benefício no manejo da gota aguda, apesar de estar relacionado à maior quantidade de eventos adversos. Vale ressaltar que a diferença de preço entre as intervenções faz com que um estudo de custo-efetividade seja recomendado antes de qualquer recomendação para o uso rotineiro de canakinumabe. Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009993.pub2/>.

Gelo tópico

Várias intervenções relacionadas ao estilo de vida são comumente recomendadas para o tratamento de pacientes com gota. A revisão¹³ teve o objetivo de avaliar os efeitos de qualquer intervenção relacionada à mudança do estilo de vida e identificou apenas um ECR (19 participantes). A intervenção foi a aplicação de gelo tópico concomitante ao tratamento medicamentoso, comparada ao tratamento medicamentoso isolado. O único desfecho relatado foi a alteração no nível de dor a partir da linha de base (início do estudo). De acordo com a escala visual analógica (VAS), após uma semana, houve maior redução da dor no grupo intervenção (IC 95% 5,84 a 0,82 pontos; um ECR, 19 participantes; baixa certeza da evidência). Outros desfechos clinicamente relevantes como qualidade de vida e eventos adversos não foram relatados. Em concordância com as outras intervenções comumente utilizadas para o tratamento da gota aguda, pouca evidência proveniente de ECRs existem sobre as intervenções relacionadas ao estilo de vida.

Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010519.pub2/full>.

Gota crônica

Alopurinol

O objetivo do tratamento com alopurinol é reduzir os níveis séricos de ácido úrico pela inibição da xantina oxidase.

A revisão¹⁴ avaliou a efetividade e a segurança do alopurinol, uma das intervenções mais utilizadas no tratamento de pacientes com gota crônica. Onze ECRs foram incluídos (4.531 participantes). Os principais achados foram:

- Alopurinol (100-300 mg/dia) *versus* placebo:
 - Proporção de crises agudas: sem diferença entre os grupos de intervenção (RR 0,64; IC 95% 0,12 a 3,52; um ECR, 51 participantes; moderada certeza da evidência). Este intervalo de confiança não afasta as possibilidades de diferenças importantes entre os grupos.
 - Proporção de participantes que atingiram um alvo sérico adequado de ácido úrico: maior no grupo que recebeu alopurinol (RR 49,11; IC 95% 3,15 a 765,58; um ECR, 51 participantes; moderada certeza da evidência).
 - Proporção de eventos adversos graves: sem diferença entre os grupos de intervenção (RR 1,93; IC 95% 0,48 a 7,80; dois ECRs, 453 participantes; moderada qualidade da evidência), porém o intervalo de confiança também foi amplo.
- Alopurinol (100-300 mg/dia) *versus* febuxostate (80 mg/dia):
 - Proporção de crises agudas: sem diferença entre os grupos de intervenção (RR 0,89; IC 95% 0,71 a 1,1; três ECRs, 1.136 participantes; baixa certeza da evidência)
 - Proporção de participantes que atingiram o alvo sérico adequado de ácido úrico: menor no grupo que recebeu alopurinol (RR 0,56; IC 95% 0,48 a 0,65; quatro ECRs, 2.618 participantes; baixa certeza da evidência).
 - Eventos adversos graves: a estimativa foi bastante imprecisa e não identificou diferença entre os grupos de intervenção (RR 1,13; IC 95% 0,71 a 1,82; três ECRs, 2.556 participantes; moderada certeza da evidência).
- Alopurinol (100-600 mg/dia) *versus* benzbromarona (100-200 mg/dia).
 - Proporção de crises agudas: a estimativa foi bastante imprecisa e não identificou diferença entre os grupos de intervenção (RR 0,28; IC 95% 0,01 a 6,58; um ECR, 55 participantes; baixa certeza da evidência).
 - Proporção de participantes que atingiram o alvo sérico determinado de ácido úrico: sem diferença entre os grupos de intervenção (RR 0,79; IC 95% 0,56 a 1,11; dois ECRs, 101 participantes; moderada certeza da evidência).
 - Eventos adversos graves: houve apenas o relato de uma morte que, segundo os autores do ECR, não foi relacionada à intervenção.

Muitas análises tiveram baixo número de eventos, o que aumentou a imprecisão das estimativas, principalmente para o desfecho primário (redução de crises agudas). Para as

estimativas do desfecho secundário laboratorial (alvo sérico adequado de ácido úrico), o alopurinol parece ser superior ao placebo, inferior ao febuxostate e semelhante à benzbromarona. Mais estudos são necessários para melhor avaliar a segurança destas intervenções.

Para informações adicionais e acesso a todas as comparações, acessar o artigo original em: <https://www.cochrane-library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006077.pub3/full>.

Febuxostate

O febuxostate é utilizado com o propósito de se reduzir os níveis séricos de ácido úrico pela inibição da xantina oxidase. A revisão¹⁵ avaliou o uso do febuxostate em pacientes com gota crônica e incluiu seis ensaios clínicos (3.978 participantes). Em dois ECRs, não ficou claro se foi utilizado um método válido de randomização para alocar os pacientes. O febuxostate foi avaliado em doses de 20 mg/dia a 240 mg/dia, e comparado com placebo ou alopurinol de 100 mg/dia a 300 mg/dia.

- Febuxostate *versus* placebo:
 - Proporção de participantes com episódio de gota aguda após 4 a 28 semanas: maior com o febuxostate nas doses de 120 mg/dia (RR 1,7; IC 95% 1,3 a 2,3; dois estudos, 479 participantes; moderada certeza da evidência) e 240 mg/dia (RR 2,56; IC 95% 1,76 a 3,72; um estudo, 268 participantes; certeza da evidência não avaliada).
 - Proporção de pacientes que atingiram nível sérico de ácido úrico considerado adequado: maior no grupo febuxostate nas dosagens de 40 mg/dia (RR 40,1; IC 95% 2,5 a 639,1; um estudo, 69 participantes; baixa certeza da evidência), 80 mg/dia (RR 68,9; IC 95% 13,8 a 343,9; dois estudos, 332 participantes; baixa certeza da evidência), 120 mg/dia (RR 80,7; IC 95% 16,0 a 405,5; dois estudos, 356 participantes; baixa certeza da evidência) e 240 mg/dia (RR 93,04; IC 95% 13,23 a 654,45; um estudo, 182 participantes; certeza da evidência não avaliada).
 - Proporção de participantes que descontinuaram o tratamento: maior com febuxostate a 80 mg/dia (RR 1,4; IC 95% 1,0 a 2,0; dois estudos, 479 participantes; certeza da evidência não avaliada).
 - Eventos adversos graves: sem diferenças entre os grupos de intervenção, mas a maioria das análises foram imprecisas devido ao baixo número de eventos.
- Febuxostate *versus* alopurinol (após 24 a 52 semanas):
 - Proporção de participantes com episódio de gota aguda: sem diferença entre os grupos para todas as dosagens, exceto para o febuxostate na dose de 240 mg/dia (RR 2,26; IC 95% 1,72 a 2,98; um estudo, 402 participantes; certeza da evidência não avaliada).

- Proporção de pacientes que atingiram nível sérico de ácido úrico considerado adequado: maior com febuxostate nas dosagens de 80 mg/dia (RR 1,8; 95% IC 1,6 a 2,2; três estudos, 2.193 participantes; baixa certeza da evidência) e 120 mg/dia (RR 2,2; 95% IC 1,9 a 2,5; dois estudos, 880 participantes; moderada certeza da evidência).
- Proporção de participantes com eventos adversos: menor nos grupos febuxostate a 80 mg/dia (RR 0,94; IC 95% 0,89 a 0,99; dois estudos, 2.556 participantes; certeza da evidência não avaliada) e 120 mg/dia (RR 0,90; IC 95% 0,84 a 0,96; dois estudos, 1.041 participantes; certeza da evidência não avaliada).
- Eventos adversos graves: sem diferença entre os grupos de intervenção.

Os autores concluíram que o uso do febuxostate aumentou o número de episódios de gota aguda no curto prazo quando comparado ao alopurinol e ao placebo, porém teve benefício em atingir o nível sérico adequado de ácido úrico no longo prazo.

Vários aspectos levaram à redução da certeza da evidência para a maioria das estimativas, principalmente o alto risco de viés dos estudos incluídos e a imprecisão de algumas análises. Futuros estudos ainda são necessários para aumentar a confiança nas estimativas, principalmente quanto aos eventos adversos.

Para informações adicionais e acesso a todas as comparações, acessar o artigo original em: <https://www.cochrane-library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008653.pub2/full>.

Intervenções para tofos

A revisão¹⁶ teve como objetivo avaliar intervenções cirúrgicas e não cirúrgicas para o tratamento do tofo gotoso, que está presente em casos avançados de gota crônica e pode ser muito debilitante. Um ECR foi incluído (225 participantes, 145 com gota tofosa no início do estudo). Os principais achados foram:

- Pegloticase, à dose de 8 mg, duas vezes ao mês, *versus* placebo:
 - Proporção de pacientes com regressão de tofos: sem diferenças entre os grupos de intervenção (RR 5,45; IC 95% 1 a 22; um estudo, 79 participantes; moderada certeza da evidência).
 - Proporção de pacientes que abandonaram o estudo devido a eventos adversos: maior no grupo pegloticase (RR 7,59; IC 95% 1,04 a 55,55; um ECR, 128 participantes; moderada certeza da evidência).
 - Risco de eventos adversos: sem diferenças entre os grupos de intervenção (RR 0,99; IC 95% 0,91 a 1,07; um ECR, 128 participantes; moderada certeza da evidência).

- Pegloticase, 8 mg, uma vez por mês, *versus* placebo:
 - Proporção de pacientes com regressão dos tofos: sem diferenças entre os grupos de intervenção (RR 2,86; IC 95% 0,7 a 12; um ECR, 79 participantes; moderada certeza da evidência).
 - Proporção de pacientes que abandonaram o estudo devido a eventos adversos: maior no grupo pegloticase (RR 8,19; IC 95% 1,12 a 59,71; um ECR, 127 participantes; moderada certeza da evidência).
 - Risco de eventos adversos: sem diferenças entre os grupos de intervenção (RR 1,05; IC 95% 0,98 a 1,14; um ECR, 127 participantes; moderada certeza da evidência).

Dados para desfechos de segurança importantes, como eventos adversos graves, não puderam ser analisados pela falta de estudos. Apesar de este ECR ter encontrado um efeito benéfico na regressão dos tofos, futuros estudos ainda são importantes para aumentar a confiança nessa estimativa e avaliar a segurança da pegloticase.

Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010069.pub2/full>.

Intervenções relacionadas ao estilo de vida

Embora intervenções no estilo de vida sejam comumente recomendadas para pacientes com gota crônica, as evidências sobre os efeitos reais desta prática não estão claras. A ingestão de proteínas do leite (caseína, lactoalbumina, ácido orótico) parece exercer um efeito uricosúrico em indivíduos saudáveis. A ingestão de soja e leite também promove a excreção renal de oxipurina, reduzindo a disponibilidade de substratos precursores necessários para a produção de urato. A revisão¹⁷ avaliou qualquer intervenção relacionada ao estilo de vida para pacientes com gota crônica e apenas um ECR foi incluído (120 participantes). Este estudo comparou leite em pó enriquecido com glicomacropéptídeos, leite em pó não enriquecido e lactose. Os autores da revisão combinaram os braços leite em pó não enriquecido e lactose. Os principais achados foram:

- Número de crises de gota: sem diferenças entre os grupos de intervenção (DM -0,21; IC 95% -0,76 a 0,34; um ECR, 120 participantes; baixa certeza da evidência)
- Função física: sem diferenças entre os grupos de intervenção (DM -0,03; IC 95% -0,14 a 0,08; um ECR, 120 participantes; baixa certeza da evidência)
- Eventos adversos graves (RR 1,33; IC 95% 0,23 a 7,66; um ECR, 120 participantes; baixa certeza da evidência).

Os resultados encontrados foram limitados devido à escassez de ECRs, e por isso há incerteza nos efeitos de várias

intervenções utilizadas rotineiramente na prática clínica. Para informações adicionais e acesso a todas as comparações, acessar o artigo original em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010039.pub2/full>.

Pegloticase

Pela ação na redução da hiperuricemia, foi elaborada a hipótese de que a pegloticase pode ter efeitos benéficos em pacientes com gota crônica. A revisão¹⁸ avaliou os efeitos da pegloticase para esta situação e não identificou nenhum ECR. Futuros ECRs devem ser desenhados para avaliar a efetividade e a segurança desta intervenção. A revisão foi publicada em 2010 e uma atualização também é necessária para procurar ECRs publicados após 2010. O efeito desta medicação para pacientes com tofo foi avaliado por outra revisão.¹⁴ Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008335.pub2/full>.

Suplementos alimentares

A revisão¹⁹ avaliou o uso de qualquer suplemento alimentar em pacientes com gota crônica e incluiu dois ECRs (160 participantes). Um deles também foi incluído na revisão de intervenções relacionadas ao estilo de vida (comparando diferentes tipos de leite em pó¹⁴). O segundo ECR incluiu 40 participantes e comparou a suplementação de vitamina C com alopurinol. Apenas desfechos laboratoriais foram relatados. Nenhum desfecho clínico primário foi incluído e o ECR foi considerado como tendo alto risco de viés para domínios importantes. Apesar de suplementos alimentares serem recomendados na prática, os efeitos da sua utilização em pacientes com gota crônica também não foram investigados de maneira suficiente por ensaios clínicos randomizados. Para informações adicionais, acessar o artigo original em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010156.pub2/full>.

Uricosúricos

A revisão²⁰ avaliou intervenções uricosúricas no manejo da gota crônica e incluiu cinco ensaios clínicos (312 participantes), sendo quatro ECR (272 participantes). Os principais achados foram:

- Benzbromarona *versus* alopurinol
 - Proporção de pacientes com episódios agudos de gota: sem diferença entre os grupos de intervenção (RR 3,58; IC 95% 0,15 a 84,13; um estudo, 55 participantes; baixa certeza da evidência)
 - Proporção de participantes que tiveram a normalização dos valores de ácido úrico: sem diferença entre os grupos de intervenção (RR 1,27; IC 95% 0,9 a 1,79; dois estudos, 101 participantes; moderada certeza da evidência).

- Proporção de participantes que abandonaram o tratamento devido a eventos adversos: sem diferença entre os grupos de intervenção (RR 1,25; IC 95% 0,28 a 5,62; dois estudos, 91 participantes; baixa certeza da evidência)
- Risco de eventos adversos: sem diferença entre os grupos de intervenção (RR 3; IC 95% 0,64 a 14,16; um estudo, 55 participantes; baixa certeza da evidência).
- Benzbromarona *versus* probenecida
 - Proporção de participantes que tiveram a normalização dos valores de ácido úrico: maior no grupo benzbromarona (RR 1,43; IC 95% 1,02 a 2,0; um estudo, 62 participantes; moderada certeza da evidência).
 - Proporção de pacientes com episódios agudos de gota: sem diferença entre os grupos de intervenção (RR 0,73; IC 95% 0,09 a 5,83; dois estudos, 129 participantes; baixa certeza da evidência).
 - Proporção de participantes que abandonaram o tratamento devido a eventos adversos: maior no grupo probenecida (RR 0,15; IC 95% 0,03 a 0,79; dois estudos, 129 participantes; baixa certeza da evidência)
 - Risco de eventos adversos totais: maior no grupo probenecida (RR 0,43; IC 95% 0,25 a 0,74; dois estudos, 129 participantes; baixa certeza da evidência).
- Probenecida *versus* alopurinol:
 - Proporção de pacientes com episódios agudos de gota: sem diferença entre os grupos de intervenção (RR 0,96; IC 95% 0,53 a 1,75; um estudo, 37 participantes; baixa certeza da evidência).

Os autores concluíram que existe alguma evidência de que o uso de benzbromarona, quando comparado com probenecida, pode estar associado a uma maior taxa de normalização do ácido úrico sérico e a uma menor taxa de abandono do tratamento devido a eventos adversos.

Vale ressaltar que esses resultados devem ser interpretados com cautela. As estimativas foram baseadas em estudos com poucos participantes e com algumas limitações metodológicas. A certeza da evidência variou de baixa a moderada, indicando que futuros estudos podem alterar as conclusões.

Para informações adicionais e acesso a todas as comparações, acessar o artigo original em: <https://www.cochrane-library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010457.pub2/full>.

DISCUSSÃO

Esta revisão identificou 13 revisões sistemáticas: 6 avaliando intervenções para episódios agudos de gota⁸⁻¹³ e 7 avaliando intervenções para o manejo de pacientes com gota

crônica, incluindo gota tofácea.¹⁴⁻²⁰ Intervenções medicamentosas sistêmicas e locais (tópica e intra-articular) foram avaliadas, bem como mudanças no estilo de vida.

A certeza no corpo final das evidências encontradas variou de desconhecida a moderada entre os desfechos avaliados pelas revisões sistemáticas. Portanto, nenhum dos achados das revisões forneceu uma evidência de alta certeza, o que significa que estudos futuros podem, com variada probabilidade, modificar a estimativa que conhecemos hoje para os efeitos das intervenções avaliadas.

Algumas revisões sistemáticas identificadas foram realizadas há alguns anos e não foram atualizadas até o momento de elaboração deste estudo. Isso pode ser problemático, uma vez que a revisão sistemática deixa de fornecer as melhores evidências disponíveis até o momento. Por exemplo, a última versão da revisão sistemática sobre corticoide intra-articular para gota aguda foi publicada em 2012 e não identificou nenhum ensaio clínico randomizado.⁹ É razoável pensar que, desde então, ensaios clínicos tenham sido planejados e desenvolvidos para preencher esta lacuna de conhecimento. Com a atualização dessa revisão, será possível ter certeza se esses estudos primários existem, qual sua qualidade metodológica e se seus resultados oferecem suporte para o uso de corticoide intra-articular na prática clínica.

Outra limitação é a ausência, em revisões antigas ou desatualizadas, da avaliação da certeza no corpo final da evidência pela abordagem GRADE. Esta avaliação somente passou a ser obrigatória em todas as revisões Cochrane por volta de 2011.

Dois outros pontos críticos identificados no nosso estudo se relacionam aos desfechos avaliados. O primeiro deles é que alguns desfechos avaliados pelas revisões foram relatados de modo insuficiente nas publicações dos estudos primários e isso não permitiu a síntese quantitativa dos resultados (metanálise). A revisão que comparou AINE com corticoide, por exemplo, teve resultados inconclusivos pois apenas uma síntese qualitativa dos resultados foi possível devido à escassez de informações fornecidas pelos estudos primários.¹⁰ Essa incerteza é frustrante para os profissionais de saúde e para os pacientes, pois o uso de corticoide sistêmico para pacientes com crises aguda de artrite por gota e que apresentam comprometimento da função renal poderia ser potencialmente interessante. No entanto, seus efeitos (benefícios e riscos) são incertos.

Muitos dos ECRs incluídos nas revisões não consideraram alguns desfechos realmente relevantes para o paciente. As iniciativas OMERACT²¹ (Outcome Measures in Rheumatology), COSMIN (Consensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments)²² que os seguintes desfechos para gota aguda sejam considerados tanto no cenário de pesquisa quanto na tomada de decisão: dor, edema articular,

rigidez articular, avaliação global do paciente e limitação de atividades. Para a gota crônica, os seguintes desfechos são considerados relevantes: nível de ácido úrico sérico, progressão de tofos, qualidade de vida, limitação de atividades, dor e avaliação global do paciente. Assim, as versões atualizadas das revisões sistemáticas e os ensaios clínicos futuros devem reconsiderar a escolha dos desfechos de interesse, com base nas recomendações dessas duas iniciativas internacionais.

O tratamento de pacientes com gota continua a ser um desafio para reumatologistas e clínicos, considerando não apenas a dificuldade de controle da própria doença como a presença de doenças coexistentes e que podem influenciar a escolha do tratamento e a resposta a ele. Como implicações para a prática, e considerando as intervenções mais utilizadas na prática para o tratamento do quadro agudo de gota, as revisões Cochrane nos mostraram que os AINE convencionais e os inibidores de COX-2 parecem ter efeitos semelhantes na dor e na qualidade de vida em pacientes com gota aguda, mas o perfil de segurança dos COX-2 é superior, e portanto, o risco de eventos adversos e os custos devem ser considerados durante a tomada de decisão. Os corticoides parecem apresentar efetividade e segurança semelhantes às dos AINE, e podem ser uma opção em pacientes com contraindicação ao uso de AINE. Apesar de priorizadas nos quadros agudos, e de existirem evidências mostrando o benefício da colchicina, a certeza sobre esse benefício é baixa. O canakinumabe, um inibidor de interleucina-I, mostrou benefícios quando comparado com corticoide, mas seu custo precisa ser considerado, bem como sua comparação com AINE – que não foi avaliada pelas revisões incluídas.

Quanto ao controle da doença crônica, as evidências mostram que o alopurinol não parece ser superior à benzbromarona

e ao febuxostate para minimizar o risco de crises de artrite. No entanto, análises de subgrupo considerando o perfil de excreção de ácido úrico dos pacientes (normo, hipo ou hiperecretor) não foram realizadas para identificar qual subgrupo responderia melhor aos medicamentos com diferentes mecanismos de ação. Por fim, a orientação de dieta com restrição de substâncias ricas em purinas, apesar de bastante disseminada, ainda não é sustentada por evidências de qualidade identificadas por revisões sistemáticas Cochrane.

Para pesquisas futuras, ECRs devem ser conduzidos para reduzir a incerteza de tratamentos comumente utilizados na prática, principalmente no uso de anti-inflamatórios e corticoides para gota aguda e de intervenções relacionadas ao estilo de vida para gota crônica.

CONCLUSÕES

Atualmente há 13 revisões sistemáticas Cochrane que avaliaram intervenções medicamentosas sistêmicas e locais (tópica e intra-articular) e mudanças no estilo de vida para pessoas com gota. A certeza no corpo final das evidências encontradas variou de desconhecida a moderada entre os desfechos considerados. Os principais resultados mostraram que os anti-inflamatórios não esteroidais convencionais são tão efetivos quanto inibidores da COX-2 e corticoides para controle da dor em pacientes com gota aguda. Para gota crônica, o alopurinol parece ser semelhante ao febuxostate e a benzbromarona na prevenção de crises de gota. Como nenhum dos achados das revisões forneceu uma evidência de alta certeza sobre os efeitos das intervenções para gota, estudos futuros podem, com variada probabilidade, modificar a estimativa que conhecemos hoje para os efeitos das intervenções avaliadas.

REFERÊNCIAS

1. Smith EU, Diaz-Torné C, Perez-Ruiz F, March LM. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):811-27. PMID: 21665128; doi: 10.1016/j.berh.2010.10.004.
2. Smith E, Hoy D, Cross M, et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1470-6. PMID: 24590182; doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204647.
3. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(2):155-75. PMID: 24703341; doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.001.
4. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-41. PMID: 21800283; doi: 10.1002/art.30520.
5. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, 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 (Hoboken)*. 2012;64(10):1431-46. PMID: 23024028; doi: 10.1002/acr.21772.
6. Clinician Summary. Diagnosis and Management of Gout: Current State of the Evidence. AHRQ Pub. No. 16(17)-EHC017-3-EF January 2017. Disponível em: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/gout_clinician.pdf. Acessado em 2019 (29 abr).
7. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490. PMID: 15205295; doi: 10.1136/bmj.328.7454.1490.

8. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD010120. PMID: 25225849; doi: 10.1002/14651858.CD010120.pub2.
9. Wechalekar MD, Vinik O, Schlesinger N, Buchbinder R. Intra-articular glucocorticoids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD009920. PMID: 23633379; doi: 10.1002/14651858.CD009920.pub2.
10. Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, Janssen M, Van de Lisdonk EH. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD005521. PMID: 18425920; doi: 10.1002/14651858.CD005521.pub2.
11. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD006190. PMID: 25123076; doi: 10.1002/14651858.CD006190.pub2.
12. Sivera F, Wechalekar MD, Andrés M, Buchbinder R, Carmona L. Interleukin-1 inhibitors for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD009993. PMID: 25177840; doi:10.1002/14651858.CD009993.pub2.
13. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ, Buchbinder R. Lifestyle interventions for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD010519. PMID: 24186771; doi: 10.1002/14651858.CD010519.pub2.
14. Seth R, Kydd AS, Buchbinder R, Bombardier C, Edwards CJ. Allopurinol for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD006077. PMID: 25314636; doi: 10.1002/14651858.CD006077.pub3.
15. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD008653. PMID: 23152264; doi: 10.1002/14651858.CD008653.pub2.
16. Sriranganathan MK, Vinik O, Bombardier C, Edwards CJ. Interventions for tophi in gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD010069. PMID: 25330136; doi: 10.1002/14651858.CD010069.pub2.
17. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ, Buchbinder R. Lifestyle interventions for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD010039. PMID: 23728699; doi: 10.1002/14651858.CD010039.pub2.
18. Anderson A, Singh JA. Pegloticase for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD008335. PMID: 20238366; doi: 10.1002/14651858.CD008335.pub2.
19. Andrés M, Sivera F, Falzon L, Buchbinder R, Carmona L. Dietary supplements for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD010156. PMID: 25287939; doi: 10.1002/14651858.CD010156.pub2.
20. Kydd A, Seth R, Buchbinder R, Edwards CJ, Bombardier C. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010457. PMID: 25392987; doi: 10.1002/14651858.CD010457.pub2.
21. Schumacher HR, Taylor W, Edwards L, et al. Outcome domains for studies of acute and chronic gout. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2342-5. PMID: 19820223; doi: 10.3899/jrheum.090370.
22. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Ten Klooster PM, et al. A systematic literature review of patient-reported outcome measures used in gout: an evaluation of their content and measurement properties. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):63. PMID: 30975212; doi: 10.1186/s12955-019-1125-x.