



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Avaliação da frequência e aspectos dos ataques de pacientes com resistência à colchicina em febre familiar do Mediterrâneo (FFM)



Gozde Yildirim Cetin^{a,*}, Ayse Balkarli^b, Ali Nuri Öksüz^a, Gezmiş Kimyon^c, Yavuz Pehlivan^c, Ozlem Orhan^a, Bunyamin Kisacik^c, Veli Cobankara^b, Hayriye Sayarlioglu^d, Ahmet Mesut Onat^c e Mehmet Sayarlioglu^d

^a Universidade Sutcu Imam, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Divisão de Reumatologia, Kahramanmaraş, Turquia

^b Universidade Pamukkale, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Divisão de Reumatologia, Denizli, Turquia

^c Universidade Gaziantep, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Divisão de Reumatologia, Gaziantep, Turquia

^d Universidade Ondokuz Mayıs, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Divisão de Nefrologia, Samsun, Turquia

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 26 de agosto de 2013

Aceito em 17 de março de 2014

On-line em 6 de julho de 2014

Palavras-chave:

Febre familiar do Mediterrâneo

Resistência à Colchicina

Tratamento

Depressão

R E S U M O

Introdução: Colchicina é a viga-mestra para o tratamento de FFM, que é uma doença autoinflamatória com polisserosite recidivante como principal manifestação. Apesar de doses diárias de 2 mg ou mais/dia, aproximadamente 5%-10% dos pacientes continuam a sofrer de seus ataques. Neste estudo, objetivamos investigar os aspectos da depressão e dos ataques em pacientes com FFM apresentando resistência à colchicina (RC).

Pacientes e Métodos: Em pacientes com FFM, RC foi definida como dois ou mais ataques nos últimos seis meses, quando em medicação com colchicina 2 mg/dia. Dezoito pacientes (nove mulheres e nove homens) foram recrutados no grupo RC e 41 pacientes no grupo de controle (29 mulheres/12 homens). Foram avaliados os achados demográficos, clínicos e laboratoriais, a fidelidade ao tratamento e os escores do Beck Depression Inventory (BDI).

Resultados: A idade de surgimento da FFM foi significativamente menor no grupo RC (12,3 anos vs. 16,9 anos, $P = 0,03$). A duração da doença foi maior no grupo RC ($p = 0,01$). Dores abdominais e nas pernas em decorrência do exercício foram significativamente mais frequentes no grupo RC versus controles (83% vs. 51%; $p = 0,02$ e 88% vs. 60%; $p = 0,04$, respectivamente). Pacientes com escores BDI > 17 pontos foram mais frequentes no grupo RC versus controles (50% vs. 34,1%; $p < 0,001$).

Discussão: Verificamos que: (1) a idade do surgimento da doença foi mais baixa e (2) a duração da doença foi maior no grupo RC. Ataques pleuríticos, hematuria e proteinúria foram mais frequentes em pacientes com RC. Propomos que a depressão é fator importante a ser levado em consideração na sensibilidade à RC.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: gozdeyildirimcetin@gmail.com (G.Y. Cetin).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.03.022>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Evaluation of frequency and the attacks features of patients with colchicine resistance in FMF

A B S T R A C T

Keywords:

Familial Mediterranean fever
Colchicine resistance
Treatment
Depression

Introduction: Colchicine is the mainstay for the treatment of FMF, which is an auto-inflammatory disease mainly with relapsing polyserositis. Despite daily doses of 2 mg or more each day, approximately 5% to 10% of the patients continue to suffer from its attacks. In this study, we aimed to investigate the depression and attack features in patients with FMF who have colchicine resistance (CR).

Patients e Methods: CR was defined for FMF patients with 2 or more attacks within the last 6 months period while using 2 mg/day colchicine. Eighteen patients (9 Female/9 Male) were enrolled into the CR group and 41 patients were enrolled into the control group (12 Male/29 Female). Demographic, clinical e laboratory findings, treatment adherence, and the Beck Depression Inventory (BDI) scores were evaluated.

Results: The age of onset of FMF was significantly lower in the CR group (12.3 yrs vs. 16.9 yrs, $P = 0.03$). Disease duration was longer in the CR group ($P = 0.01$). Abdominal and leg pain due to exercise were significantly more frequent in the CR group versus controls (83% vs. 51%; $P = 0.02$ e 88% vs. 60%; $P = 0.04$, respectively). Patients with BDI scores over 17 points were more frequent in the CR group compared to controls (50% vs. 34.1%; $P < 0.001$).

Discussion: We found that: (1) the age of disease onset was lower and (2) the disease duration was longer in CR group. Pleuritic attacks, hematuria e proteinuria were more frequent in CR patients. We propose that depression is an important factor to consider in the susceptibility to CR.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A febre familiar do Mediterrâneo (FFM) é doença hereditária e autoinflamatória predominantemente caracterizada por repetidos ataques de febre, dores abdominais, dor torácica pleurítica, artrite e eritema erisipeliforme. A doença é mais prevalente entre judeus não Ashkenazis, árabes, turcos e armênios.¹ A patogênese se fundamenta principalmente na ausência ou na insuficiência de produção de pirina, que é um peptídeo envolvido na cascata inflamatória e que inibe o complemento 5 a (C5a). Ainda não ficaram estabelecidos quais são os principais mecanismos deflagradores dos ataques de FFM. Colchicina é ainda a viga-mestra no tratamento da doença. Essa substância previne completa ou parcialmente ataques de FFM e a subsequente amiloidose reativa que é considerada como a complicação mais importante da FFM.²

Curiosamente, a resistência à colchicina (RC) é prevalente em aproximadamente 10% dos pacientes com FFM. A frequência ou intensidade dos ataques pode prosseguir com frequência e intensidade similares ou declinantes. Os pacientes com RC podem ser divididos em não respondentes completos ou parciais. Muitos fatores podem estar envolvidos na RC, inclusive predisposição genética, além de fatores ambientais e psiquiátricos. Ainda assim, pouco se sabe acerca da etiologia absoluta da RC em pacientes com FFM. Supõe-se que a fidelidade ao tratamento e razões potenciais, por exemplo, fatores demográficos, situação socioeconômica, fatores clínicos e laboratoriais e a dinâmica psiquiátrica, sejam fatores contributivos.

O Beck Depression Inventory (BDI) foi desenvolvido por Beck et al. (1979) e adaptado para o idioma turco por Hisli (1988).

BDI é uma escala autoinformada de 12 itens que avalia os sintomas emocionais, somáticos, cognitivos e motivacionais exibidos na depressão. A escala não pretende diagnosticar a depressão, mas sim determinar objetivamente a gravidade dos sintomas depressivos. Os coeficientes de correlação da escala entre as versões nos idiomas inglês e turco foram calculados como sendo 0,81 e 0,73 (validade da linguagem); a confiabilidade pelo método das metades partidas foi 0,74, e a validade relacionada a critérios com o MMPI-D (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) foi 0,63. Foi relatado que escores BDI ≥ 17 discriminam, com acurácia superior a 90%, uma depressão que pode necessitar de tratamento. O escore de cada item varia de 0 a 3, e o escore para depressão é obtido pela soma do escore de cada item. O valor mais alto é 63.^{3,4}

Em consequência, existem diferentes estratégias terapêuticas para limitação da RC em pacientes com FFM. Neste estudo, objetivamos investigar os aspectos da depressão e dos ataques em pacientes com FFM portadores de RC.

Pacientes e métodos

O grupo em estudo consistia de 59 pacientes com FFM portadores de RC (nove mulheres e nove homens) e de respondentes completos à colchicina (29 mulheres/12 homens). Pacientes portadores de outras doenças concomitantes, inclusive infecções, malignidades, doenças autoimunes ou metabólicas, e pacientes que previamente tinham sido diagnosticados com depressão e com subtratamento com antidepressivos foram excluídos. O diagnóstico foi conferido, ainda, uma vez mediante reinquirição dos pacientes, em conformidade com os critérios de Livneh para FFM.⁵

Tabela 1 – Características demográficas dos grupos RC e de controle

	Grupo RC (n = 18)	Grupo de Controle (n = 41)	P
Idade atual (idade ± DP)	30,1 ± 10,5	28,2 ± 9,3	0,5
Gênero (M/H)	9/9	29/12	0,12
Renda mensal (× 1000 LT)	5 (27,7%)	10 (24,3%)	0,78
# pacientes casados	5 (27,7%)	22 (53,6%)	0,59
Nível educacional (não formados)	5 (27,7%)	9 (21,9%)	0,62
# de pacientes desempregados	2 (11,1%)	8 (19,5%)	
# de filhos (número ± DP)	1 ± 1,5	0,9 ± 1,3	0,8
Pacientes com história familiar de FFM	13 (72,2%)	27 (65,8%)	0,6
Idade no diagnóstico de FFM	20,6 ± 8,6	21,9 ± 10	0,6
Tempo transcorrido entre o início e o diagnóstico (meses)	92	59,3	0,2
Duração da doença (meses)	212	133	0,01

RC, Resistente à colchicina; LT, Lira Turca.

RC foi definida como dois ou mais ataques em um período de seis meses em seguida a 12 meses de terapia regularmente administrada. Pacientes com ≤ 1 ataque de FFM dentro dos seis meses ou ausência de ataque ao longo de 12 meses foram randomizados no grupo de controle. Os pacientes no grupo de resistência à colchicina estavam sendo medicados com 2 mg/dia ou com doses ainda maiores; no grupo de controle os pacientes estavam usando colchicina em doses abaixo de 2 mg/dia. Foram registrados os dados demográficos, a fidelidade ao tratamento, os aspectos clínicos e dos ataques da doença, inclusive dores nas pernas e amiloidose, achados laboratoriais e escores BDI, uso de álcool e de narcóticos. Um escore BDI > 17 foi considerado significativo para depressão severa necessitando de tratamento.

A idade de surgimento da doença e também o diagnóstico e o período de tempo transcorrido entre os sintomas e o diagnóstico foram cuidadosamente inquiridos. Os dados demográficos foram aspectos socioeconômicos, por exemplo, renda mensal, educação e alfabetização, estado civil, número de filhos e emprego. Para a classificação da situação econômica, os pacientes foram comparados com o salário mínimo do país. Com relação ao nível educacional, pacientes pós-graduados foram comparados entre si. A urina foi avaliada com dipsticks durante os ataques, e os dados foram coletados do prontuário.

O comitê de ética local aprovou o protocolo do estudo e todos os participantes assinaram o formulário de consentimento informado. Os testes t de Student e ANOVA unilateral foram utilizados para a comparação das médias. Análises de correlação de Pearson foram efetuadas para a avaliação dos demais fatores. Um valor $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

Resultados

Embora os pacientes com RC estivessem implementando regularmente o protocolo terapêutico durante o seguimento de seis meses, 40% dos pacientes no grupo de controle estavam usando equivocadamente os medicamentos. As características demográficas basais dos dois grupos estão listadas na [tabela 1](#). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que diz respeito a: renda mensal, nível educacional, estado civil, número de filhos e emprego. A

distribuição dos pacientes com história familiar de FFM foi similar. A idade no surgimento da doença foi significativamente mais baixa no grupo RC, em comparação com os controles (12,3 anos vs. 16,9 anos; $p = 0,03$) e a duração da doença foi significativamente maior no grupo RC (212 meses vs. 133 meses; $p = 0,01$). Com relação ao tempo transcorrido desde o início da doença até o diagnóstico, os resultados foram similares; e a diferença não foi significativa entre os grupos. Ao comparar as queixas que acompanharam os ataques, dor torácica pleurítica, eritema erisipeliforme e dores nas pernas associadas a esforço foram significativamente mais frequentes no grupo CR (83% vs. 51%; $p = 0,02$; 16,6% vs. 2,4% $p = 0,04$; 88% vs. 60%; $p = 0,04$; respectivamente). Além disso, proteinúria e hematuria temporárias foram significativamente mais frequentes no grupo RC ($p = 0,006$). Não foi observada diferença significativa entre grupos, no que diz respeito às dores abdominais e à artrite ([tabela 2](#)). Não havia história de álcool ou narcóticos em ambos os grupos. O número de pacientes com amiloidose nos dois grupos foi similar ([tabela 2](#)). Não foi diagnosticada insuficiência renal em qualquer dos grupos. Pacientes com escores BDI superiores a 17 pontos foram mais frequentes no grupo RC, em comparação com os controles (50% vs. 34,1%; $p < 0,001$).

Discussão

Neste estudo prospectivo, tentamos avaliar os fatores que podem levar à RC entre pacientes com FFM. A idade no início da doença foi significativamente mais baixa no grupo RC, em contraste com o grupo de controle; a duração da doença foi significativamente maior no grupo RC. Os resultados do questionário demonstraram que os pacientes no grupo RC estavam sendo regularmente medicados, com integral cooperação farmacológica. Pacientes com ataques infrequentes esqueceram de tomar a colchicina. Ademais, não havia história de álcool ou narcóticos entre os pacientes com RC. Na verdade, os principais fatores etiológicos deflagradores subjacentes à RC são desconhecidos. Em um estudo prévio, Lidar et al. verificaram que pacientes com um prognóstico grave para FFM exibiam mais RC.⁶ Esses achados concordam bastante com nosso estudo. Obviamente, pacientes com doença de longa duração e com elevados escores BDI foram mais frequentes no grupo RC. E os ataques nesse grupo foram mais severos do que no

Tabela 2 – Características sintomáticas de todos os pacientes

	Grupo RC (n = 18)	Grupo de Controle (n = 41)	P
Ataque abdominal	16 (88,8%)	39 (95,1%)	0,38
Ataque articular	14 (77,7%)	30 (73,1%)	0,7
Ataque torácico	15 (83,3%)	21 (51,2%)	0,02
Eritema erisipeliforme	3 (16,6%)	1 (2,4%)	0,04
Dor nas pernas associada a esforço	15 (83,3%)	25 (60,9%)	0,04
Presença de hematuria e proteinúria temporárias durante os ataques de pacientes com amiloidose	8 (44,4%)	5 (12,1%)	0,006
de membros da família com amiloidose	3 (16,6%)	2 (4,8%)	0,13
	2 (11,1%)	1 (2,4%)	0,16

grupo de controle. Ao compararmos as queixas concomitantes aos ataques, dor torácica pleurítica, eritema erisipeliforme e dores nas pernas associadas a esforço foram mais frequentes no grupo RC, bem como a presença de proteinúria e hematuria durante os ataques. Lidar et al. também demonstraram que ataques abdominais, dor torácica e artrite foram mais frequentes no grupo RC, enquanto que ataques de eritema erisipeliforme tiveram frequência similar nos dois grupos. A presença de depressão poderia aumentar a frequência dos ataques de FFM, ou a combinação de ataques frequentes de FFM e dor inflamatória poderiam causar depressão. Especulou-se que a atividade da cascata inflamatória serotoninérgica provocaria os ataques de FFM.⁷ Foi demonstrado que a introdução de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) diminui a frequência de ataques de FFM em pacientes com RC.⁸ Nessa linha de raciocínio, foi demonstrado que fatores estressantes facilitam a depressão e aumentam a secreção de citocinas inflamatórias.⁹ Foram publicados estudos discutindo o papel da depressão na gravidade da FFM, e o tratamento da depressão também diminui o número de ataques. Esses achados revelam o papel da depressão na RC.⁸

Exacerbações na inflamação podem afetar a fisiopatologia da depressão.⁸ Em estudos de FFM abordando citocinas, as concentrações plasmáticas de interleucina (IL)-2, IL-12, IL-18 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) estavam elevadas em pacientes deprimidos.^{10,11} A citocina proinflamatória, IL-12, estava elevada tanto durante os ataques como no período livre de episódios, contrastando com os estudos em controles saudáveis.¹² Além da secreção de IL-12, linfócitos T citotóxicos, IL-2, IFN- γ e TNF- α também aumentaram em pacientes com FFM. Essas citocinas estavam elevadas tanto na FFM como na depressão. Nosso estudo tem uma limitação para as mutações do gene MEFV nos pacientes, não determinadas para todos os pacientes recrutados. Mas o nosso objetivo foi investigar outros fatores que afetam a RC.

Em consequência, podemos argumentar que a depressão é razão importante entre os fatores que podem levar à RC. Coerentemente com estudos precedentes, constatamos que os achados de depressão em pacientes com RC são mais graves, em comparação com os controles. Os clínicos devem levar em consideração a introdução de SSRIs em pacientes com resistência à colchicina. Verificamos que, nos pacientes com RC, a idade no início da doença era mais baixa e que a duração da doença era maior. Além disso, os ataques de pleurite, a hematuria microscópica e a proteinúria temporárias foram mais frequentes em pacientes com RC durante os episódios de ataque. É preciso que sejam conduzidos estudos em maior escala.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements. *Neth J Med.* 2007;65:318-24.
- Ozturk MA, Kanbay M, Kasapoglu B, Onat AM, Guz G, Furst DE, et al. Therapeutic approach to familial Mediterranean fever: a review update. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:77-86.
- Savaşır I, Sahin NH. Bilişsel-davranışçı terapilerde değerlendirme: Sık kullanılan ölçekler [Cognitive behavioral therapy evaluation: Common scales.]. *Ankara Türk Psikologlar Derneği Yayınları.* 1997:23-38.
- Ozer A, Orhan FÖ, Ekerbiçer HÇ. Sociodemographic variables and depression in Turkish women from polygamous versus monogamous families. *Health Care Women Int.* 2013;34:1024-34, doi: 10.1080/07399332.2012.692414. Epub 2013 Feb 27.
- Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1879-85.
- Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al. Colchicine non-responsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004;33:273-82.
- Ozçakar L, Onat AM, Kaymak SU, Ureten K, Akinci A. Selective serotonin reuptake inhibitors in familial Mediterranean fever: are we treating depression or inflammation? *Rheumatol Int.* 2005;25:319-20.
- Onat AM, Oztürk MA, Ozçakar L, Ureten K, Kaymak SU, Kiraz S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors reduce the attack frequency in familial mediterranean fever. *Tohoku J Exp Med.* 2007;211:9-14.
- Kubera M, Maes M. Serotonin interactions in major depression. In: Peterson CK, editor. *Neuro-Immune Interactions in Neurologic and Psychiatric Disorders.* Berlin: Springer-Verlag; 2000. p. 79-87.
- Sutçigil L, Oktenli C, Musabak U, Bozkurt A, Cansever A, Uzun O, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in major depression: effect of sertraline therapy. *Clin Dev Immunol.* 2007;2007:76396.
- Merendino RA, Di Rosa AE, Di Pasquale G, Minciullo PL, Mangraviti C, Costantino A, et al. Interleukin-18 and CD30 serum levels in patients with moderate-severe depression. *Mediators Inflamm.* 2002;11:265-7.
- Erken E, Ozer HT, Gunesacar R. Plasma interleukin-10 and interleukin-12 levels in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2006;26:862-4.