

Uso da colchicina para prevenção primária de eventos cardiovasculares

Use of colchicine for primary prevention of cardiovascular events

Uso de colchicina para la prevención primaria de eventos cardiovasculares

DOI:10.34119/bjhrv7n3-030

Submitted: April 08th, 2024

Approved: April 26th, 2024

Tiago Vilela Cupertino

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Endereço: Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

E-mail: tiagocupertino@gmail.com

Ana Luiza Faria Gonçalves

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UI)

Endereço: Itaúna, Minas Gerais, Brasil

E-mail: analuizafariagoncalves26@gmail.com

Dafne Gonçalves Nogueira Tarabal

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UI)

Endereço: Itaúna, Minas Gerais, Brasil

E-mail: dafagnt@hotmail.com

Geraldo Moraes Rezende Neto

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UI)

Endereço: Itaúna, Minas Gerais, Brasil

E-mail: moraisnetto885@gmail.com

Mariana Silva Amaral

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna (UI)

Endereço: Itaúna, Minas Gerais, Brasil

E-mail: amaral.mari@gmail.com

RESUMO

Embora o mecanismo ainda permaneça obscuro, sabe-se que a inflamação desempenha um papel fundamental na fisiopatologia das manifestações e complicações de doenças cardiovasculares que têm como evento inicial a doença aterosclerótica, como o infarto agudo do miocárdio. A Colchicina, medicamento comumente utilizado para tratamento de artrite gotosa, apresenta destaque no tratamento da pericardite e prevenção de arritmias em pós-operatório de cirurgias cardíacas, entre outros. Atualmente tem sido observada também efeitos cardioprotetores em portadores de doença arterial coronariana devido ao seu efeito antiinflamatório. Estudos recentes indicaram que os efeitos adversos são leves e que esse

fármaco apresenta-se como alternativa benéfica para prevenção e redução de eventos cardiovasculares.

Palavras-chave: colchicina, doença aterosclerótica, eventos cardiovasculares, processo inflamatório.

ABSTRACT

Although the mechanism still remains unclear, it is known that inflammation plays a fundamental role in the pathophysiology of the manifestations and complications of cardiovascular diseases whose initial event is atherosclerotic disease, such as acute myocardial infarction. Colchicine, a medication commonly used to treat gouty arthritis, stands out in the treatment of pericarditis and prevention of arrhythmias in the postoperative period of heart surgery, among others. Currently, cardioprotective effects have also been observed in patients with coronary artery disease due to its anti-inflammatory effect. Recent studies have indicated that the adverse effects are mild and that this drug presents itself as a beneficial alternative for preventing and reducing cardiovascular events.

Keywords: colchicine, atherosclerotic disease, cardiovascular events, inflammatory process.

RESUMEN

Aunque el mecanismo sigue siendo oscuro, se sabe que la inflamación desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de las manifestaciones y complicaciones de las enfermedades cardiovasculares cuyo evento inicial es la enfermedad aterosclerótica, como el infarto agudo de miocardio. La colchicina, un fármaco utilizado habitualmente para tratar la artritis gotosa, también se emplea para tratar la pericarditis y prevenir las arritmias tras la cirugía cardíaca, entre otros. También se ha observado que tiene efectos cardioprotectores en pacientes con enfermedad coronaria debido a su efecto antiinflamatorio. Estudios recientes han indicado que los efectos adversos son leves y que este fármaco es una alternativa beneficiosa para prevenir y reducir los eventos cardiovasculares.

Palabras clave: colchicina, enfermedad aterosclerótica, eventos cardiovasculares, proceso inflamatorio.

1 INTRODUÇÃO

A colchicina é um alcalóide extraído da planta *Colchicum autumnale* utilizada amplamente na medicina, seja no tratamento e/ou prevenção de patologias diversas. A aplicação mais conhecida é no tratamento da artrite gotosa, sendo a principal terapia medicamentosa para a patologia desde o ano 600, porém, atualmente, apresenta destaque no tratamento da pericardite e prevenção de arritmias em pós operatório de cirurgias cardíacas, entre outros. Os usos citados exploram o princípio básico da medicação: seu efeito antiinflamatório.

Assim como qualquer outra substância, seu uso deve ser ponderado após analisar o risco-benefício individual do paciente. Os efeitos adversos são leves e estão relacionados

principalmente ao sistema gastrointestinal como náuseas, diarreia e êmese, o que torna a medicação segura para ser prescrita.

Efeitos cardioprotetores em portadores de doença arterial coronariana (DAC) foram observados ao realizar ensaios clínicos randomizados em pacientes que fazem o uso de Colchicina, fato que despertou interesse, por parte da Cardiologia, em intensificar o estudo dos efeitos dessa medicação em indivíduos mais suscetíveis a desenvolverem cardiopatias agudas.

2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações mediante análise de estudos recentes acerca da indicação e benefícios da Colchicina em prevenção primária de eventos cardiovasculares na doença aterosclerótica.

3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos 2017 e 2023. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms” foram: “colchicine”, “atherosclerosis” e “cardiovascular”. Foram encontrados 193 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos e tipo de estudo. Destes artigos encontrados, foram selecionados 08 artigos pertinentes à discussão.

4 FISIOPATOLOGIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

4.1 DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

É um evento inicial das doenças cardiovasculares. Ela é assintomática e pode resultar em complicações como o infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico isquêmico.

A doença aterosclerótica é resultante do acúmulo gradual de lipídeos, células inflamatórias, células musculares lisas e tecido conjuntivo na túnica íntima de artérias de grande e médio calibre. Com isso, acredita-se que ela seja uma reação à lesão endotelial acompanhada da disfunção da estrutura do LDL (lipoproteína de baixa densidade) e que termina em processo inflamatório crônico desses vasos.

O LDL passa a ser oxidado de forma extracelular e, com isso, há liberação de citocinas

inflamatórias que causam mobilização de monócitos que adentram a túnica íntima, local onde eles se diferenciam em macrófagos. Esses macrófagos passam a fagocitar moléculas de LDL oxidadas e se transformam em células espumosas que liberam citocinas inflamatórias no endotélio e favorece a contínua progressão da doença devido a retroalimentação positiva.

Em placas grandes de gordura ocorre a liberação de fatores angiogênicos que promovem a proliferação de vasos sanguíneos no interior dessas placas. Porém, esses vasos podem se romper, fazendo com que a cascata de coagulação seja ativada. Com isso, é formado um tampão primário e através de uma rede de fibrinas ocorre a retenção de hemácias, gerando um trombo.

Esse coágulo pode ocasionar dois tipos principais de oclusão arterial aguda: quando o trombo se desprende e obstruí uma outra artéria ou quando a oclusão ocorre localmente no próprio vaso.

Portanto, estudos indicam que a inflamação desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da lesão isquêmica que ocorre em algumas doenças cardiovasculares.

5 COLCHICINA

5.1 MECANISMO DE AÇÃO

A colchicina é um fármaco derivado da planta *Colchicum autumnale*, que é utilizada há anos como terapia medicinal contra doenças articulares por sua ação anti-inflamatória. Este medicamento é usado no tratamento de doenças como a gota, febre familiar do mediterrâneo, esclerodermia, poliartrite associada à sarcoidose, psoríase e na doença de Peyronie com tempo de evolução inferior a um ano. Além disso, é usada de forma off-label em outras condições.

O mecanismo de ação da Colchicina vai variar de acordo com a condição para a qual está sendo usada. Nos casos de gota realiza a inibição da polimerização da B-tubulina em microtúbulos, de forma a inibir a ativação, degranulação e a migração de neutrófilos associados a mediação dos sintomas. Já na febre familiar do Mediterrâneo interfere na montagem do inflamassomo presente nos neutrófilos e monócitos, que fazem a mediação da ativação de interleucina (IL)-1B. Na doença de Peyronie tem a capacidade de reduzir a síntese de colágeno e ativar collagenases, além de suprimir a liberação de fatores de crescimento e de citocinas inflamatórias.

Assim, compreende-se que a colchicina tem sido amplamente usada, principalmente nos casos em que a ação antiinflamatória é desejada. Com isso em vista entende-se o uso do medicamento na doença cardiovascular, já que a inflamação tem um papel central na

fisiopatologia da aterosclerose.

5.2 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

A colchicina é absorvida pelo jejuno e íleo de forma rápida gerando uma biodisponibilidade entre 24-88% e é eliminada pelas fezes e bile. O pico de concentração plasmática máxima ocorre com 30 minutos a 2 horas após sua ingestão. Um segundo pico plasmático também ocorre após 6 horas da ingestão medicamentosa devido ao fato de a maior parte da droga passar por uma recirculação êntero-hepática.

Além disso, aproximadamente 40% do medicamento se apresenta conjugado a proteínas plasmáticas na circulação, contribuindo para sua ampla distribuição para os leucócitos periféricos.

A colchicina possui uma meia-vida média de 20 horas, podendo ser prolongada na insuficiência renal e cirrose hepática.

O medicamento interage com o citocromo P450 3A4 (CYP2A4) e a glicoproteína P. Dessa forma, foram relatadas reações adversas com o uso dos inibidores da CYP2A4 ou inibidores da glicoproteína P, levando a uma alteração do metabolismo da colchicina e toxicidade. Nesses casos o ajuste da dose é recomendado.

6 PRINCIPAIS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO USO DE COLCHICINA PARA PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

Devido a segurança do fármaco e sua diversa aplicabilidade na medicina, ensaios clínicos estão sendo realizados para comprovar os efeitos cardioprotetores da medicação, assim como a diminuição de desfechos desfavoráveis em eventos cardiovasculares agudos.

A primeira grande evidência do efeito benéfico da colchicina da DAC foi o estudo COLCOT realizado em 2019, tendo como foco a Síndrome Coronariana Aguda. Foi demonstrado que o uso de colchicina reduziu de forma significativa, o risco de primeiros eventos cardiovasculares isquêmicos, além da diminuição dos casos de AVC e menos casos hospitalização por angina instável com necessidade de revascularização por urgência.

O estudo australiano COPS, apesar de não apresentar resultados positivos quanto o COLCOT, demonstrou uma redução de cerca de 40% de eventos adversos após 24 meses de uso.

Em 2022, no estudo LoDoCo2 houve redução dos eventos de IAM, AVC,

revascularizações induzidas por isquemia e mortalidade cardiovascular em indivíduos com doença coronariana crônica. Porém, foi demonstrado maior mortalidade não cardiovascular com o uso do medicamento.

Os resultados apresentados pelo LoDoCo2 complementam o estudo do COLCOT, uma vez que o primeiro inclui apenas indivíduos com DAC estável e o segundo adentra pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio com até 30 dias do acontecimento.

Em síntese, os estudos sugerem a colchicina como opção terapêutica para prevenção de eventos cardiovasculares a longo prazo, considerando seu uso seguro e benefícios associados.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que o uso de colchicina apresenta como alternativa benéfica para prevenção e redução de eventos cardiovasculares de acordo com os principais estudos sobre o tema. Acrescido a esse fato, a segurança do uso da medicação, efeitos adversos leves e pouco prevalentes, fácil acesso e baixo custo endossam sua aplicabilidade promissora na cardiologia. Ademais, é necessário ampliar o embasamento do uso desse fármaco com novos estudos.

REFERÊNCIAS

- Bouabdallaoui N., Tardif J.C., Waters D.D., Pinto F.J., Maggioni A.P., Diaz R., Berry C., Koenig W., Lopez-Sendon J., Gamra H., et al. **Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT)** *Eur. Heart J.* 2020;41:4092–4099. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa659.
- Nidorf S.M., Fiolet A.T.L., Mosterd A., Eikelboom J.W., Schut A., Opstal T.S.J., The S.H.K., Xu X.F., Ireland M.A., Lenderink T., et al. **Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease.** *N. Engl. J. Med.* 2020;383:1838–1847. doi: 10.1056/NEJMoa2021372.
- Opstal TSJ, Fiolet ATL, van Broekhoven A, et al. **Colchicine in Patients With Chronic Coronary Disease in Relation to Prior Acute Coronary Syndrome.** *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78(9):859-866.
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, et al. **Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease.** *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31;
- Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. **Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine After Myocardial Infarction.** *N Engl J Med* 2019;381:2497-505.
- Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P., Pinto F.J., Ibrahim R., Gamra H., Kiwan G.S., et al. **Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction.** *N. Engl. J. Med.* 2019;381:2497–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388.
- Tong D.C., Bloom J.E., Quinn S., Nasis A., Hiew C., Roberts-Thomson P., Adams H., Sriamaseswaran R., Htun N.M., Wilson W., et al. **Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome: Two-Year Follow-Up of the Australian COPS Randomized Clinical Trial.** *Circulation.* 2021;144:1584–1586. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054610.
- Tong D.C., Quinn S., Nasis A., Hiew C., Roberts-Thomson P., Adams H., Sriamaseswaran R., Htun N.M., Wilson W., Stub D., et al. **Colchicine in Patients with Acute Coronary Syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial.** *Circulation.* 2020;142:1890–1900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050771.