



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

[www.reumatologia.com.br](http://www.reumatologia.com.br)



## Artigo original

# Diretrizes de conduta e tratamento de síndromes febris periódicas associadas a febre familiar do Mediterrâneo



Maria Teresa R.A. Terreri<sup>a,\*</sup>, Wanderley Marques Bernardo<sup>b</sup>, Claudio Arnaldo Len<sup>a</sup>, Clovis Artur Almeida da Silva<sup>c</sup>, Cristina Medeiros Ribeiro de Magalhães<sup>d</sup>, Silvana B. Sacchetti<sup>e</sup>, Virgínia Paes Leme Ferriani<sup>f</sup>, Daniela Gerent Petry Piotto<sup>a</sup>, André de Souza Cavalcanti<sup>g</sup>, Ana Júlia Pantoja de Moraes<sup>h</sup>, Flavio Roberto Sztajnbock<sup>i</sup>, Sheila Knupp Feitosa de Oliveira<sup>j</sup>, Lucia Maria Arruda Campos<sup>c</sup>, Marcia Bandeira<sup>k</sup>, Flávia Patricia Sena Teixeira Santos<sup>l</sup> e Claudia Saad Magalhães<sup>m</sup>

<sup>a</sup> Setor de Reumatologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Centro de Desenvolvimento de Educação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Unidade de Reumatologia Pediátrica, Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup> Hospital da Criança de Brasília José Alencar (HCB), Brasília, DF, Brasil

<sup>e</sup> Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>f</sup> Serviço de Imunologia, Alergia e Reumatologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>g</sup> Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

<sup>h</sup> Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

<sup>i</sup> Serviço de Reumatologia, Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>j</sup> Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Serviço de Reumatologia Pediátrica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>k</sup> Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

<sup>l</sup> Serviço de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>m</sup> Unidade de Reumatologia Pediátrica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, SP, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 6 de julho de 2015

Aceito em 30 de agosto de 2015

On-line em 9 de outubro de 2015

Palavras-chave:

Febre familiar do Mediterrâneo

## R E S U M O

**Objetivo:** Estabelecer diretrizes baseadas em evidências científicas para manejo da febre familiar do Mediterrâneo (FFM).

**Descrição do método de coleta de evidência:** A diretriz foi elaborada a partir de 5 questões clínicas que foram estruturadas por meio do PICO (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome), com busca nas principais bases primárias de informação científica. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, esses foram graduados pela força da evidência e pelo grau de recomendação.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [teterreri@terra.com.br](mailto:teterreri@terra.com.br) (M.T.R.A. Terreri).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.006>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Diretrizes  
Infância  
Febre  
Síndromes autoinflamatórias

**Resultados:** Foram recuperados, e avaliados pelo título e resumo, 10.341 trabalhos e selecionados 46 artigos para sustentar as recomendações.

**Recomendações:** 1. O diagnóstico da FFM é baseado nas manifestações clínicas, caracterizadas por episódios febris recorrentes associados a dor abdominal, torácica ou artrite de grandes articulações; 2. A FFM é uma doença genética que apresenta traço autossômico recessivo ocasionada por mutação no gene MEFV; 3. Exames laboratoriais são inespecíficos e demonstram níveis séricos elevados de proteínas inflamatórias na fase aguda da doença, mas também, com frequência, níveis elevados mesmo entre os ataques. Níveis séricos de SAA podem ser especialmente úteis no monitoramento da eficácia do tratamento; 4. A colchicina é a terapia de escolha e demonstrou eficácia na prevenção dos episódios inflamatórios agudos e progressão para amiloidose em adultos; 5. Com base na informação disponível, o uso de medicamentos biológicos parece ser opção para pacientes com FFM que não respondem ou que são intolerantes à terapia com colchicina.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

## Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes familial Mediterranean fever

### A B S T R A C T

**Keywords:**  
Familial Mediterranean fever  
Guidelines  
Childhood  
Fever  
Autoinflammatory syndromes

**Objective:** To establish guidelines based on scientific evidence for the management of familial Mediterranean fever.

**Description of the evidence collection method:** The Guideline was prepared from 5 clinical questions that were structured through PICO (Patient, Intervention or indicator, Comparison and Outcome), to search in key primary scientific information databases. After defining the potential studies to support the recommendations, these were graduated considering their strength of evidence and grade of recommendation.

**Results:** 10,341 articles were retrieved and evaluated by title and abstract; from these, 46 articles were selected to support the recommendations.

**Recommendations:** 1. The diagnosis of FMF is based on clinical manifestations, characterized by recurrent febrile episodes associated with abdominal pain, chest or arthritis of large joints; 2. FMF is a genetic disease presenting an autosomal recessive trait, caused by mutation in the MEFV gene; 3. Laboratory tests are not specific, demonstrating high serum levels of inflammatory proteins in the acute phase of the disease, but also often showing high levels even between attacks. SAA serum levels may be especially useful in monitoring the effectiveness of treatment; 4. The therapy of choice is colchicine; this drug has proven effectiveness in preventing acute inflammatory episodes and progression towards amyloidosis in adults; 5. Based on the available information, the use of biological drugs appears to be an alternative for patients with FMF who do not respond or are intolerant to therapy with colchicine.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

As síndromes febris periódicas pertencem às síndromes autoinflamatórias e são um grupo de doenças clinicamente caracterizadas por febre e inflamação sistêmica, recorrentes ou contínuas, que duram de poucos dias a muitas semanas, com intervalos sem sintomas que podem variar quanto à duração. A presença de crises de evolução previsível associadas a história familiar semelhante pode sugerir uma síndrome febril periódica. Recentes avanços no entendimento das bases moleculares dos mecanismos de inflamação permitiram a identificação de alterações genéticas implicadas na gênese dessas doenças. Atualmente, são descritas as seguintes

síndromes: febre familiar do Mediterrâneo, síndrome de hiperimunoglobulinemia D (HIDS), síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa (Traps), febre periódica associada a estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA) e as criopirinopatias que incluem três síndromes: síndrome de Muckle-Wells (MWS), a urticária familiar associada ao frio (FCU) e a síndrome neurológica, cutânea e articular crônica infantil (Cinca). Pela relevância clínica, a comissão de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Reumatologia selecionou três síndromes febris periódicas e elaborou as diretrizes brasileiras para conduta e tratamento da febre familiar do Mediterrâneo, das criopirinopatias e da febre periódica associada a estomatite aftosa, faringite e adenite.

## Febre familiar do Mediterrâneo

### Descrição do método de coleta de evidência

A diretriz foi elaborada a partir de 5 questões clínicas relevantes e relacionadas ao manejo da febre familiar do Mediterrâneo (FFM). As questões foram estruturadas por meio do PICO (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome), o que permitiu gerar estratégias de busca da evidência (descritas após cada questão, com o número de trabalhos recuperados) nas principais bases primárias de informação científica (Medline/Pubmed, Embase, Lilacs/Scielo, Cochrane Library). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica com o uso de instrumentos (escores) discriminatórios: Jadad e Grade para ensaios clínicos randomizados e New Castle Ottawa Scale para estudos observacionais. Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, esses foram graduados pela força da evidência e pelo grau de recomendação segundo a classificação de Oxford (disponível em [www.cebm.net](http://www.cebm.net)), incluindo a evidência disponível de maior força.

### Sumário dos graus de recomendação e força de evidência

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

### Objetivo

Estabelecer diretrizes baseadas em evidências científicas para manejo da febre familiar do Mediterrâneo (FFM).

1. Quando devemos suspeitar de que um indivíduo apresenta febre familiar do Mediterrâneo?

### Estratégia

Familial Mediterranean Fever OR Familial Mediterranean Fever, Autosomal Recessive OR Familiar Paroxysmal Polyserositis OR Familiar Paroxysmal Polyserositides OR Paroxysmal Polyserositides, Familiar OR Paroxysmal Polyserositis, Familiar OR Polyserositides, Familiar Paroxysmal OR Mediterranean Fever, Familiar OR Periodic Disease OR Periodic Diseases OR Wolff's Periodic Disease OR Periodic Peritonitis OR Periodic Peritonitides OR Peritonitis, Periodic OR Polyserositis, Familiar Paroxysmal OR Polyserositis, Recurrent AND Signs and Symptoms. N = 2.518.

A suspeita diagnóstica da febre familiar do Mediterrâneo (FFM) é feita com base nas manifestações clínicas, caracterizadas por episódios febris recorrentes associados a dor abdominal e/ou torácica causada por serosites (peritonite, pericardite ou pleurite) e artrite/sinovite de grandes articulações, acompanhadas por eritema erisipeloide, cujo surgimento, na maioria dos pacientes, ocorre antes dos 30 anos (60 e 90% antes dos 10 e 20, respectivamente)<sup>1,2</sup> (D).

Os episódios têm duração curta (um a três dias) com resolução mesmo na ausência de tratamento e a periodicidade é irregular, varia entre uma vez por semana até uma vez por ano. Entre os ataques, os pacientes permanecem assintomáticos. A ascendência de região do Mediterrâneo é frequente.

Os ataques podem ser desencadeados por estresse emocional, atividade física intensa, extremos de temperatura, infecção viral ou até mesmo menstruação. A febre geralmente ocorre juntamente com os sintomas de peritonite ou artrite. Todavia, pode-se manifestar de forma atípica, somente com episódios isolados de febre de início súbito com resolução espontânea, sem sinais de serosite<sup>3</sup> (B)<sup>4,5</sup> (D). Pacientes com FFM podem apresentar ainda sinais e sintomas não específicos, mimetizar quadros infecciosos, apendicite aguda, colecistite e artrite, o que pode atrasar a elaboração do diagnóstico definitivo.

Dor abdominal é a característica mais comum da FFM, manifesta-se em torno de 95% dos pacientes. Pode ser difusa ou localizada, varia a intensidade de leve a grave. Comprometimento articular é a segunda manifestação mais comum. Na maioria dos casos a artrite é aguda e afeta grandes articulações dos membros inferiores, pode durar mais do que as outras manifestações da doença. A monoartrite pode ser a única manifestação de uma crise em 75% dos casos.<sup>6</sup> Dor e edema em escroto podem ocorrer em meninos pré-escolares. A complicação mais importante em longo prazo é a amiloidose secundária (tipo AA)<sup>4</sup> (D).

### Recomendação

O diagnóstico da FFM é baseado nas manifestações clínicas, caracterizadas por episódios febris recorrentes associados a dor abdominal, torácica ou artrite de grandes articulações.

2. Como se faz o diagnóstico genético da Febre Familiar do Mediterrâneo?

### Estratégia

Familial Mediterranean Fever OR Familial Mediterranean Fever, Autosomal Recessive OR Familiar Paroxysmal Polyserositis OR Familiar Paroxysmal Polyserositides OR Paroxysmal Polyserositides, Familiar OR Paroxysmal Polyserositis, Familiar OR Polyserositides, Familiar Paroxysmal OR Mediterranean Fever, Familiar OR Periodic Disease OR Periodic Diseases OR Wolff's Periodic Disease OR Periodic Peritonitis OR Periodic Peritonitides OR Peritonitis, Periodic OR Polyserositis, Familiar Paroxysmal OR Polyserositis, Recurrent AND Diagnosis[filter]. N = 705.

A FFM é classificada como síndrome febril periódica hereditária<sup>7</sup> (D). Foi descrita inicialmente em 1945 e conhecida com o nome de "peritonite paroxística benigna"<sup>8</sup> (D). Trata-se de uma doença autoinflamatória genética, com traço autossômico recessivo ocasionada por mutação no gene MEFV (Mediterranean fever gene), localizado no braço curto do cromossomo 16 (16p13), que codifica uma proteína constituída por 781 aminoácidos denominada pirina ou marenostrina e que parece desempenhar papel fundamental na regulação do processo inflamatório (modulação da produção de interleucinas) e apoptose<sup>9,10</sup> (D). Foram descritas ao menos 299 mutações, muitas das quais ocorrem no exon 10, o

maior desse gene, no qual se identificam as quatro principais mutações na maioria dos pacientes com FFM: M694V, V726A, M680I e M694I<sup>11</sup> (D). A mutação p.Met694V relaciona-se à forma mais grave da doença, confere elevado risco para o desenvolvimento da amiloidose<sup>12</sup> (C)<sup>13</sup> (B). Contudo, não existe linearidade na correlação genotípica-fenotípica e existe grande diversidade na expressão clínica de pacientes portadores da mesma mutação no gene MEFV<sup>14</sup> (C).

A presença de duas mutações que levam a um estado de homozigose é encontrada em 60% dos indivíduos, mas em 10% não foi identificada mutação<sup>3</sup> (B). Entretanto, 30% dos pacientes que apresentam manifestação clínica típica de FFM demonstram apenas uma única mutação. Avaliação de amostra populacional identificou que o número de indivíduos com o gene MEFV duplamente mutado e não expresso excede o número de pacientes com diagnóstico de FFM. Esse dado, associado à variabilidade fenotípica da FFM, sugere papel importante dos fatores ambientais sobre a expressão clínica da FFM<sup>15,16</sup> (B).

### Recomendação

A FFM é uma doença genética que apresentando traço autossômico recessivo ocasionada por mutação no gene MEFV. Doença mais grave com elevado risco de desenvolver amiloidose pode ser vista em pacientes que apresentam mutação p.Met694V, o que demonstra a possibilidade de correlação genotípica-fenotípica. Mutações e polimorfismos em outros genes além do MEFV podem apresentar impacto sobre o desenvolvimento da FFM ou mesmo sobre a gravidade da doença.

3. Quais exames devem ser solicitados além dos testes genéticos para a avaliação de pacientes com febre familiar do Mediterrâneo?

### Estratégia

Familial Mediterranean Fever OR Familial Mediterranean Fever, Autosomal Recessive OR Familial Paroxysmal Polyserositis OR Familial Paroxysmal Polyserositides OR Paroxysmal Polyserositides, Familiar OR Paroxysmal Polyserositis, Familiar OR Polyserositides, Familiar Paroxysmal OR Mediterranean Fever, Familiar OR Periodic Disease OR Periodic Diseases OR Wolff's Periodic Disease OR Periodic Peritonitis OR Periodic Peritonitides OR Peritonitis, Periodic OR Polyserositis, Familial Paroxysmal OR Polyserositis, Recurrent AND Diagnosis/Broad[filter]. N = 6.126.

As crises relacionadas à FFM são caracterizadas por leucocitose e proteínas de fase aguda em níveis elevados como velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), fibrinogênio, haptoglobulina, frações C3 e C4 do complemento e proteína sérica amiloide A (SAA)<sup>17</sup> (C). Esses marcadores inflamatórios auxiliam o médico a distinguir crises relacionadas à FFM de outras doenças, como, por exemplo, infecção viral, fibromialgia e síndrome do intestino irritável. A SSA continuamente elevada leva a uma maior probabilidade de desenvolvimento de amiloidose. Proteinúria, como indicativo de amiloidose renal, desenvolve-se anos após o início da FFM não tratada e constitui complicação tardia. Em pacientes com doença grave ou não controlada, níveis das proteínas de

fase aguda podem permanecer elevados no intervalo entre as crises<sup>18</sup> (C).

### Recomendação

Exames laboratoriais são inespecíficos e demonstram níveis séricos elevados de proteínas inflamatórias na fase aguda da doença, mas também, com frequência, níveis elevados mesmo entre os ataques. Níveis séricos de SAA podem ser especialmente úteis no monitoramento da eficácia do tratamento.

4. Qual o papel da colchicina no tratamento da febre familiar do Mediterrâneo?

### Estratégia

Familial Mediterranean Fever OR Familial Mediterranean Fever, Autosomal Recessive OR Familial Paroxysmal Polyserositis OR Familial Paroxysmal Polyserositides OR Paroxysmal Polyserositides, Familiar OR Paroxysmal Polyserositis, Familiar OR Polyserositides, Familiar Paroxysmal OR Mediterranean Fever, Familiar OR Periodic Disease OR Periodic Diseases OR Wolff's Periodic Disease OR Periodic Peritonitis OR Periodic Peritonitides OR Peritonitis, Periodic OR Polyserositis, Familial Paroxysmal OR Polyserositis, Recurrent AND Colchicine AND Therapy/Broad[filter]. N = 696.

A colchicina é um alcaloide tricíclico extraído de plantas do gênero *Colchicum* e *Gloriosa*. Foi o primeiro agente desestabilizador de microtúbulos a ser identificado e apresenta atividade antiproliferativa<sup>19</sup> (D). Nos últimos 50 anos a colchicina tem sido empregada em número crescente de doenças, incluindo FFM, síndrome de Behçet, esclerodermia e amiloidose.

Estudos demonstram que a colchicina inibe a síntese do TNF $\alpha$ , leucotrieno B4, atividade da ciclo-oxigenase 2, prostaglandina E2 e tromboxano A2<sup>20,21</sup> (D). A colchicina atinge, nos monócitos, concentrações mais elevadas do que os níveis observados no plasma, seus níveis são dependentes da glicoproteína P. Essa característica faz com que seja difícil prever, com base nos níveis plasmáticos, a concentração de colchicina que pode ser alcançada nas células inflamatórias, explica ainda a falta de resposta de alguns pacientes com FFM, em virtude do polimorfismo do gene que codifica a glicoproteína P. Estudos têm evidenciado que a administração diária da colchicina impede tanto os ataques inflamatórios quanto a amiloidose secundária, maior complicação em longo prazo da FFM. Embora a maioria dos efeitos anti-inflamatórios da colchicina esteja relacionada à ruptura da função de microtúbulos, com inibição da quimiotaxia dos neutrófilos e supressão do processo inflamatório, também têm sido observados efeitos na atividade do inflamassoma NLRP3 em macrófagos e na produção e maturação de citocinas de células dendríticas<sup>22</sup> (C)<sup>23</sup> (D).

Os resultados mais eficazes com uso da colchicina foram obtidos na profilaxia da FFM, na qual esse agente impediu a ocorrência dos episódios inflamatórios agudos, bem como desenvolvimento da amiloidose<sup>24-26</sup> (B)<sup>27</sup> (C). Três ensaios clínicos cross-over demonstraram a eficácia da colchicina na redução da recorrência dos episódios inflamatórios. Estudo identificou que entre 43 pacientes o número de episódios inflamatórios caiu de 178 durante uso do placebo para 29 mediante administração da colchicina. Nesse estudo foi possível

observar ainda uma redução importante na gravidade dos ataques, já que 70% dos episódios foram considerados leves em comparação com apenas 25% mediante uso do placebo<sup>26</sup> (B).

No entanto, esse tratamento não demonstrou eficácia no controle de crises agudas quando administrado no início dos episódios<sup>28</sup> (C).

Embora não possa prevenir totalmente os ataques febris, o uso da colchicina pode deter a progressão da amiloidose e reverter a proteinúria na ausência de dano glomerular irreversível<sup>29</sup> (C). Estudo demonstrou que a taxa de desenvolvimento de proteinúria após período de nove a 11 anos foi de 1,7% em 960 pacientes adultos que fizeram uso adequado da colchicina versus 49% em 54 indivíduos que não o fizeram<sup>24</sup> (B). Entre os 86 indivíduos que ainda não apresentavam proteinúria em níveis nefróticos antes da introdução da colchicina, essa determinou a resolução em cinco pacientes e estabilização da proteinúria em 68<sup>24</sup> (B).

### Recomendação

A colchicina é a terapia de escolha e tem demonstrado eficácia na prevenção dos episódios inflamatórios agudos e progressão para amiloidose em adultos.

5. Qual o papel dos medicamentos biológicos no tratamento da febre familiar do Mediterrâneo?

### Estratégia (febre familiar do Mediterrâneo e antagonista do receptor de interleucina 1)

Familial Mediterranean Fever OR Familial Mediterranean Fever, Autosomal Recessive OR Familial Paroxysmal Polyserositis OR Familial Paroxysmal Polyserositides OR Paroxysmal Polyserositides, Familiar OR Paroxysmal Polyserositis, Familiar OR Polyserositides, Familiar Paroxysmal OR Mediterranean Fever, Familiar OR Periodic Disease OR Periodic Diseases OR Wolff's Periodic Disease OR Periodic Peritonitis OR Periodic Peritonitides OR Peritonitis, Periodic OR Polyserositis, Familial Paroxysmal OR Polyserositis, Recurrent) AND (Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein OR Anakinra OR Urine-Derived IL1 Inhibitor OR IL1 Inhibitor, Urine-Derived OR Urine Derived IL1 Inhibitor OR IL1 Febrile Inhibitor OR Febrile Inhibitor, IL1 AND Therapy/Broad[filter]. N = 113.

### Estratégia (febre familiar do Mediterrâneo e agentes anti-fator de necrose tumoral)

Familial Mediterranean Fever OR Familial Mediterranean Fever, Autosomal Recessive OR Familial Paroxysmal Polyserositis OR Familial Paroxysmal Polyserositides OR Paroxysmal Polyserositides, Familiar OR Paroxysmal Polyserositis, Familiar OR Polyserositides, Familiar Paroxysmal OR Mediterranean Fever, Familiar OR Periodic Disease OR Periodic Diseases OR Wolff's Periodic Disease OR Periodic Peritonitis OR Periodic Peritonitides OR Peritonitis, Periodic OR Polyserositis, Familial Paroxysmal OR Polyserositis, Recurrent) AND (infliximab OR etanercept OR adalimumab OR golimumab OR certolizumab OR Tumor Necrosis Factor alpha OR Cachectin-Tumor Necrosis Factor OR Cachectin Tumor Necrosis Factor OR TNFalpha OR TNF-alpha OR Tumor Necrosis Factor OR

Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 2 AND Therapy/Broad[filter]. N = 183.

### Antagonistas do receptor de interleucina 1

Pacientes com FFM apresentam níveis séricos significativamente elevados de TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8<sup>30</sup> (B). Evidências têm demonstrado função importante da pirina na regulação da ativação da caspase-1 com subsequente clivagem do precursor da interleucina em sua forma biologicamente ativa (a pirina se liga à procaspase-1 e ativa a caspase-1 que cliva a pro-IL-1 $\beta$  para sua forma ativa)<sup>31</sup> (D). Dessa maneira, como níveis elevados de IL-1 encontram-se relacionados à atividade inflamatória, tem sido proposto o uso de medicamentos que têm por alvo a citocina pró-inflamatória interleucina 1 (IL-1).

A uso de antagonistas do receptor de IL-1 na FFM foi descrito nas seguintes situações: pacientes que apresentam controle incompleto da atividade da doença apesar do tratamento com colchicina (5 a 10% podem ser resistentes à colchicina); pacientes com manutenção dos níveis séricos elevados de SAA, impossibilidade do uso da colchicina em virtude dos efeitos adversos graves e nos casos de doença associada a vasculite<sup>32-35</sup> (C).

Três tipos diferentes de antagonista do receptor de IL-1 encontram-se disponíveis: análogo não glicosilado recombinante humano do antagonista do receptor da IL-1 - (rhIL-1Ra) (anakinra); proteína de fusão composta pelo receptor do tipo I da IL-1 e pela proteína acessória do receptor da IL-1 e pela fração Fc da  $\beta$ beta (canaquinumabe).

Anakinra e rilonacepte têm como alvos as IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ; o anakinra atua por meio da ligação ao receptor de IL-1 do tipo I, inibe seus efeitos biológicos, e o rilonacepte neutraliza a IL-1 circulante). Já o canaquinumabe, anticorpo IgG1 monoclonal totalmente humanizado, atua especificamente contra a IL-1 $\beta$  ou  $\beta$ <sup>36</sup> (D).

Revisão conduzida na base primária de dados Medline via PubMed identificou somente relatos de caso como evidência disponível para avaliação da eficácia dos antagonistas do receptor de IL-1 em pacientes com diagnóstico de FFM. Tem-se de considerar que, nesse tipo de estudo, somente resultados positivos tendem a ser relatados. Nesses trabalhos, o tratamento com anakinra (doses de 1 mg/kg em crianças e 100 mg/dia em adultos) ou canaquinumabe (doses de 2 mg/kg a cada oito semanas em crianças com menos de 40 kg e 150 mg a cada oito semanas em adultos) demonstraram resultados benéficos, o que sugere que medicamentos voltados para o antagonismo do receptor de IL-1 podem ser boas opções quando se procura tratamento adicional ou opcional à colchicina<sup>37-41</sup> (C). Quanto à segurança no uso desses medicamentos, dor e sinais inflamatórios no local da aplicação foram os únicos efeitos adversos relatados durante a administração do anakinra e do canaquinumabe.

Apesar do grau de incerteza relacionada ao uso dos antagonistas do receptor de IL-1 no tratamento de pacientes com FFM, esses parecem ser uma terapêutica opcional viável para pacientes intolerantes ou que não respondem ao uso da colchicina, bem como para aqueles que apresentam comprometimento renal ou níveis séricos elevados de SSA, mesmo sob uso da colchicina.



### Agentes anti-fator de necrose tumoral

O papel do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF alfa ou  $\alpha$ ) na patogênese da FFM ainda não está claramente definido. Contudo, há algumas evidências em relação às suas manifestações clínicas. Níveis séricos de TNF $\alpha$  encontram-se aumentados durante as recorrências dos ataques e redução dos níveis séricos de TNF $\alpha$  foram observados em pacientes sob tratamento regular com a colchicina<sup>42</sup> (D)<sup>30,43</sup> (C). Dessa maneira, o uso de medicamentos que se ligam às moléculas de TNF $\alpha$  circulantes ou à superfície de células efectoras, inibem a ligação a seu receptor e evitam, por conseguinte, os efeitos biológicos do TNF pode ser uma opção para os pacientes com FFM<sup>44</sup> (C).

Estudo que analisou o uso de agentes anti-TNF, como adalimumabe, infliximabe e etanercepte, por pacientes (média etária de 30 anos) com diagnóstico de FFM que apresentavam como manifestação clínica artrite crônica com ou sem sacroilite, e eram resistentes ao tratamento com colchicina, identificou, após período de seguimento de 28 meses ( $\pm$  18), redução na frequência das recorrências<sup>45</sup> (C). Recentemente, estudo de revisão, conduzido na base primária de dados Medline, revelou apenas relatos de casos e séries de casos de pacientes com diagnóstico de FFM, submetidos a terapia com medicamentos biológicos, e perfizeram 59 pacientes, dos quais 25 haviam recebido agentes anti-TNF, (etanercepte, infliximabe ou adalimumabe)<sup>46</sup> (B). Apesar da melhoria clínica identificada entre pacientes portadores de artrite e/ou espondilite, evidências mais robustas, originadas a partir de ensaios clínicos bem delineados, são necessárias para avaliação de eficácia e segurança desses medicamentos.

### Recomendação

Os dados atuais sobre o uso de medicamentos biológicos no tratamento da FFM são limitados a relatos de casos ou séries de casos. É difícil, portanto, obter avaliação quantitativa da resposta ao tratamento. Com base na informação disponível, o uso de medicamentos biológicos parece ser opção para pacientes com FFM que não respondem ou que são intolerantes à terapia com colchicina. Mais estudos controlados são necessários para avaliação da eficácia e segurança.

### Conflitos de interesse

Maria Teresa R.A. Terreri e Flavio Roberto Sztajn bok são palestrantes da Novartis. Clovis Artur Almeida da Silva tem conflitos de interesse com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 302724/2011-7), Federico Foundation e Núcleo de Apoio à Pesquisa Saúde da Criança e do Adolescente da USP (NAP-CriAd). Os outros autores declaram não haver conflitos de interesse.

### REFERÊNCIAS

1. Fonnesu C, Cerquaglia C, Giovinale M, Curigliano V, Verrecchia E, de Socio G, et al. Familial Mediterranean fever: a review for clinical management. *Joint Bone Spine*. 2009;76(3):227-33. PMID: 19091621.
2. Berkun Y, Eisenstein E, Ben-Chetrit E. FMF – Clinical features, new treatments, and the role of genetic modifiers: a critical digest of the 2010-2012 literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30 3 Suppl 72:S90-5. PMID: 23009752.
3. Padeh S, Livneh A, Pras E, Shinar Y, Lidar M, Feld O, Berkun Y. Familial Mediterranean fever in children presenting with attacks of fever alone. *J Rheumatol*. 2010;37(4):865-9. PMID: 20194447.
4. Majeed HA, Rawashdeh M, Qubain H. Recurrent episodic fever. A presenting feature of familial Mediterranean fever. *J Med Liban*. 1998;46(1):12-5. PMID: 9795516.
5. Lidar M, Livneh A. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular, and management advancements. *Neth J Med*. 2007;65(9):318-24. PMID: 17954950.
6. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:108-17. PMID: 16344627.
7. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(2):577-609, vii. PMID: 15820380.
8. El-Shanti H, Majeed HA, El-Khateeb M. Familial Mediterranean fever in Arabs. *Lancet*. 2006;367(9515):1016-24. PMID: 16564365.10.Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, Richards N, Babcock C, Schaller M, Cesena T. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20(4 Suppl 26):S45-53. PMID: 12371636.
9. Gumucio DL, Diaz A, Schaner P, Richards N, Babcock C, Schaller M, Cesena T. Fire and ICE: the role of pyrin domain-containing proteins in inflammation and apoptosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20 4 Suppl 26:S45-53. PMID: 12371636.
10. Glaser RL, Goldbach-Mansky R. The spectrum of monogenic autoinflammatory syndromes: understanding disease mechanisms and use of targeted therapies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008;8(4):288-98. PMID: 18606080.
11. Touitou I. Infefers: an online database for autoinflammatory mutations. Novembro 2014. [homepage] <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infefers/>.
12. Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Zaks N, Aksentijevich I, Koziol DE, et al. Genotype-phenotype assessment of common genotypes among patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*. 2000;27(7):1703-7. PMID: 10914855.
13. Mimouni A, Magal N, Stoffman N, Shohat T, Minasian A, Krasnov M, et al. Familial Mediterranean fever: effects of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics*. 2000;105(5):E70. PMID: 10799634.
14. Kutlay S, Sengul S, Keven K, Erturk S, Erbay B. Two sisters with familial Mediterranean fever: lack of correlation between genotype and phenotype? *J Nephrol*. 2006;19(1):104-7. PMID: 16523434.
15. Ben-Zvi I, Brandt B, Berkun Y, Lidar M, Livneh A. The relative contribution of environmental and genetic factors to phenotypic variation in familial Mediterranean fever (FMF). *Gene*. 2012;491(2):260-3. PMID: 22019429.
16. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):1149-55. PMID: 12687559.
17. Yalçinkaya F, Cakar N, Acar B, Tutar E, Güriz H, Elhan AH, et al. The value of the levels of acute phase reactants for the prediction of familial Mediterranean fever associated amyloidosis: a case control study. *Rheumatol Int*. 2007;27(6):517-22. PMID: 17103173.
18. Korkmaz C, Ozdogan H, Kasapçopur O, Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(1):79-81. PMID: 11779767.

19. Cerquaglia C, Diaco M, Nucera G, La Regina M, Montalto M, Manna R. Pharmacological and clinical basis of treatment of Familial Mediterranean Fever (FMF) with colchicine or analogues: an update. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;4(1):117-24. PMID: 15720245.
20. Pope RM, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3183-8. PMID: 17907163.
21. Roberge CJ, Gaudry M, Gilbert C, Malawista SE, de Médecis R, Lussier A, et al. Paradoxical effects of colchicine on the activation of human neutrophils by chemotactic factors and inflammatory microcrystal. *J Leukoc Biol*. 1996;59(6):864-71. PMID: 8691072.
22. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(3):218-27. PMID: 18638431.
23. Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, Banerjee M. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Med Res Rev*. 2008;28(1):155-83. PMID: 17464966.
24. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1986;314(16):1001-5. PMID: 3515182.
25. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1974;81(6):792-4. PMID: 4611296.
26. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med*. 1974;291(18):934-7. PMID: 4606353.
27. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: reappraisal after 15 years. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;20(4):241-6. PMID: 2042056.
28. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1972;287(25):1302. PMID: 4636899.
29. Livneh A, Zemer D, Siegal B, Laor A, Sohar E, Pras M. Colchicine prevents kidney transplant amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Nephron*. 1992;60(4):418-22. PMID: 1584316.
30. Kiraz S, Ertenli I, Arici M, Calgüneri M, Haznedaroglu I, Celik I, et al. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 1998;16(6):721-4. PMID: 9844766.
31. Chae JJ, Cho YH, Lee GS, Cheng J, Liu PP, Feigenbaum L, et al. Gain-of-function Pyrin mutations induce NLRP3 protein-independent interleukin-1 $\beta$  activation and severe autoinflammation in mice. *Immunity*. 2011;34(5):755-68. PMID: 21600797.
32. Mitroulis I, Papadopoulos VP, Konstantinidis T, Ritis K. Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient. *Neth J Med*. 2008;66(11):489-91. PMID: 19075317.
33. Moser C, Pohl G, Haslinger I, Knapp S, Rowczenio D, Russel T, et al. Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):676-8. PMID: 19033248.
34. Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I. Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):265-71. PMID: 21277619.
35. Lidar M, Scherrmann JM, Shinar Y, Chetrit A, Niel E, Gershoni-Baruch R, et al. Colchicine nonresponsiveness in familial Mediterranean fever: clinical, genetic, pharmacokinetic, and socioeconomic characterization. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(4):273-82. PMID: 14978665.
36. Mitroulis I, Skendros P, Ritis K. Targeting IL-1 $\beta$  in disease; the expanding role of NLRP3 inflammasome. *Eur J Intern Med*. 2010;21(3):157-63. PMID: 20493414.
37. Hennig S, Bayegan K, Uffmann M, Thalhammer F, Winkler S. Pneumonia in a patient with familial Mediterranean fever successfully treated with anakinra—case report and review. *Rheumatol Int*. 2012;32(6):1801-4. PMID: 20352226.
38. Petropoulou AD, Robin M, Socié G, Galicier L. Transmission of familial Mediterranean fever mutation after bone marrow transplantation and successful treatment with anakinra. *Transplantation*. 2010;90(1):102-3. PMID: 20606570.
39. Mitroulis I, Skendros P, Oikonomou A, Tzioufas AG, Ritis K. The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and longstanding destructive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1347-8. PMID: 21345814.
40. Hacıhamdioglu DO, Ozen S. Canakinumab induces remission in a patient with resistant familial Mediterranean fever. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1041. PMID: 22403182.
41. Stojanovic K, Delmas Y, Torres PU, Peltier J, Pelle G, Jéru I, et al. Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1898-901. PMID: 21931121.
42. Drenth JP, van Deuren M, van der Ven-Jongekrijg J, Schalkwijk CG, van der Meer JW. Cytokine activation during attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Blood*. 1995;85(12):3586-93. PMID: 7780142.
43. Baykal Y, Saglam K, Yilmaz MI, Taslipinar A, Akinci SB, Inal A. Serum sIL-2r, IL-6, IL-10 and TNF-alpha level in familial Mediterranean fever patients. *Clin Rheumatol*. 2003;22(2):99-101. PMID: 12740672.
44. Ozgocmen S, Akgul O. Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature. *Mod Rheumatol*. 2011;21(6):684-90. PMID: 21567247.
45. Bilgen SA, Kilic L, Akdogan A, Kiraz S, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor agents for familial Mediterranean fever patients with chronic arthritis and/or sacroiliitis who were resistant to colchicine treatment. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(7):358-62. PMID: 21946459.
46. Akgul O, Kilic E, Kilic G, Ozgocmen S. Efficacy and safety of biologic treatments in familial Mediterranean fever. *Am J Med Sci*. 2013;346(2):137-41. PMID: 23276893.