

# Efeitos do uso da colchicina em melhora de alterações miocárdicas correlacionadas com prevenção e complicação do infarto agudo do miocárdio: revisão sistemática

Effects of the colchicine to improve myocardial changes correlated with prevention and complication of acute myocardial infarction: systematic review

Mario Henrique Quim Ferreira<sup>1</sup>, Natalia Tais de Castilho Hammoud<sup>2</sup>, Danilo Augusto Shimazu<sup>3</sup>, Francielli Furlanetto Boico<sup>3</sup>, Leonardo Vitor Ortega<sup>3</sup>, Marcella Bessegatto Rodrigues<sup>3</sup>

## Resumo

**Introdução:** Um dos anti-inflamatórios mais conhecidos na clínica contemporânea, a colchicina tem despertado a visão da cardiologia para outros benefícios até então desconhecidos pela ciência médica. Baseado nas observações de que pacientes que utilizam o fármaco em sua rotina pareciam apresentar menores morbidades cardíacas ligadas ao infarto, estudos começaram a ser realizados e essas pesquisas recentes correlacionaram o amplo efeito anti-inflamatório da colchicina com a diminuição global de distúrbios cardíacos levantando indagações sobre essa possível correlação. **Objetivo:** vincular em uma revisão, as principais publicações sobre o uso da colchicina em pacientes com risco de desenvolver ou que já tiveram infarto agudo do miocárdio (IAM) e demonstrar seus efeitos e consequências. **Metodologia:** foram pesquisados no banco de dados da PubMed artigos no idioma inglês que trouxessem o tema descrito acima, para isso, fez-se a busca por palavras indexadas no descritor DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). **Conclusão:** todos os trabalhos aqui relatados mostraram convergência nos resultados e apontaram que o uso deste medicamento traz melhorias notáveis em um recorte temporal que envolve o peri infarto.

**Descritores:** Colchicina/uso terapêutico, Colchicina/efeitos adversos, Infarto do miocárdio/prevenção & controle, Infarto do miocárdio/complicações, Inflamação, Anti-inflamatórios/uso terapêutico

## Abstract

**Introduction:** One of the most well-known anti-inflammatory drugs in contemporary clinical practice, colchicine has awakened the vision of cardiology to another benefits previously unknown to medical science. Based on the observations that patients who used the drug in their routine seemed to have lower infarct-related cardiac morbidities, studies began to be carried out and these recent research correlated the wide anti-inflammatory effect of colchicine with the global decrease of cardiac disorders raising questions about this possible correlation. **Objective:** To link in one study the main publications on the use of colchicine in patients at risk of developing or who have already had acute myocardial infarction and to demonstrate the consequences of this. **Methodology:** PubMed databases were searched in the English language that brought the theme described above, for that, we searched for words indexed in the described DeCS. **Conclusion:** All studies reported here showed convergence in the results and pointed out that the use of this drug brings remarkable improvements in a temporal cut that involves the period before, during and after the infarction.

**Keywords:** Colchicine/ therapeutic use, Colchicine/adverse effects, Myocardial infarction/prevention & control, Myocardial infarction/complications, Inflammation, Anti-inflammatory agents/therapeutic use

## Introdução

A colchicina é um alcalóide extraído da planta *Colchicum Autumnale*<sup>(1)</sup>. Sua história de uso está intimamente ligada à doença da gota, cunhada em papiros de Ebers datadas do Egito antigo (1550 aC)<sup>(2)</sup>. No

1. Acadêmico da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). 11º Semestre do Curso de Graduação em Medicina. Acadêmico da Universidade Anhanguera (UNIDERP). (Trancado, 8º semestre)  
2. Médica Docente da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Disciplina Medicina Preventiva em Saúde e Clínica Médica  
3. Acadêmico da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). 11º Semestre do Curso de Graduação em Medicina

**Trabalho realizado:** Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Curso de Graduação em Medicina

**Endereço para correspondência:** Mario Henrique Quim Ferreira. Rua das Guianas, 275, Bairro Ipiranga – 79080-710 - Campo Grande – MS - Brasil. E-mail: mhquim@hotmail.com

entanto, com o avanço sobre os estudos da intervenção que este fármaco exerce sobre a divisão celular, outras diversas doenças começaram a empregar a colchicina como terapia.

Dentre os efeitos farmacológicos que a colchicina desempenha, resultantes da atuação sobre a divisão celular, temos principalmente o efeito anti-inflamatório<sup>3</sup>. Sua diferença para outros medicamentos da mesma classe é que sua pluralidade de ações simultâneas converge em uma implicação mais vigorosa da inativação inflamatória<sup>(4-5)</sup>.

Esse efeito se deve pela atuação sobre a polimerização das proteínas durante a fase metáfase na mitose, executando sua tarefa ao inibir a formação dos microtúbulos influenciando no não funcionamento do fuso mitótico<sup>(6-7)</sup>. Esse fuso é essencial para organização das cadeias de cromossomos no equador celular antes de finalizar a divisão deste. Quando essa ação é feita em células granulocíticas, diminui a atividade sobre a região inflamada por reduzir a quimiotaxia e a liberação de enzimas lisossomais<sup>(8)</sup>.

Com a diminuição da chegada desse padrão celular na região inflamada, ocorre uma queda subsequente de todo restante da cascata levando a uma redução da liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- alfa, interleucina)<sup>(9)</sup> bem como do ácido lático. Todo esse mecanismo gera seu efeito anti-inflamatório.

O emprego deste fármaco é bem ponderado quando se analisa seus efeitos adversos. A literatura relata que as reações mais comuns são leves e relacionadas ao trato digestivo como diarreia, náusea e raramente vômito<sup>(10)</sup>, dando a essa medicação uma segurança em receitá-lo em um leque cada vez mais variado de situações.

Sendo assim, a aplicação atual da colchicina é bastante ampla, sendo usado para diversas doenças, porém, sempre explorada uma mesma função em comum: seu efeito anti-inflamatório. A gama de patologias em que atualmente pode ser empregado a colchicina vai desde a principal de sua lista na prática clínica, que é a gota<sup>(11-13)</sup>, até febre familiar do mediterrâneo<sup>14</sup>, prevenção de arritmias em pós operatório de cirurgia cardíaca<sup>(15-16)</sup>, pericardite<sup>(7)</sup>, doença de Peyronie<sup>(17)</sup>, entre outros.

O efeito cardioprotetor da colchicina foi observado principalmente quando se focou o estudo na fisiopatologia da principal doença associada ao uso desta droga. Quando um paciente possui o acúmulo de ácido úrico, este está propenso ao desenvolvimento de reações inflamatórias dissipadas<sup>(18)</sup>. Com isso, este grupo de pessoas fica mais suscetível ao aparecimento de doenças cardiovasculares, haja vista que o processo inflamatório tem um potencial de gerar e aumentar uma placa de aterosclerose, além de criar ambientes fomentadores à formação de trombose, conduzindo a

eventos coronários como angina ou infarto agudo do miocárdio (IAM)<sup>(19)</sup>.

No entanto, embora fosse esperado, pela fisiopatologia da doença, que pacientes portadores dessa patologia tivessem maior acometimento cardiovascular, observou-se uma resposta contrária, evidenciada pelo baixo índice de episódios de isquemia cardíaca aguda nesta população, quando o paciente com gota fazia uso da colchicina, tanto em observações do cotidiano bem como em amostragens de trabalhos científicos<sup>(20)</sup>. A partir destas análises, associou-se uma cardioproteção contra eventos coronários isquêmicos ao uso da colchicina<sup>(21-22)</sup>.

Através disto, percebeu-se que pacientes com gota apresentavam menor número de acometimentos cardiovasculares e também áreas reduzidas de isquemia durante o infarto<sup>(23-24)</sup>. Outros estudos também evidenciaram melhor prognóstico após o acometimento isquêmico<sup>(25)</sup>.

Todos esses pontos sinalizam uma melhor proteção do paciente, despertando um novo interesse do estudo da cardiologia para este fármaco, em prol às pessoas mais vulneráveis à cardiopatia aguda.

A avaliação desta medicação frente a morbidades cardíacas é de fundamental importância para se observar seu potencial terapêutico.

Assim, uma revisão sistemática que sintetize e avalie uma possível nova indicação cardíaca para este fármaco seria possivelmente relevante.

## Objetivo

Analisar, por meio de uma revisão sistemática de literatura, os efeitos causados pelo uso da colchicina para profilaxia e diminuição de complicações em pacientes acometidos por IAM.

## Metodologia

A ferramenta usada para esse artigo foi o modelo de revisão de literatura, buscando mesclar resultados dos trabalhos recentes em torno da redução de risco cardíaco pós IAM para pacientes que utilizaram colchicina.

Realizaram-se buscas em novembro e dezembro de 2017 na base de dados PubMed. O processo de busca foi realizado de acordo com os termos indexados pelo DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) utilizando as palavras "Infarct" e "Colchicine". O cruzamento dos termos foi realizado pelo operador "AND". Quanto ao critério de seleção dos artigos encontrados, utilizaram-se somente aqueles que: 1 – forneciam texto completo de forma gratuita; 2 – trabalhos escritos em língua inglesa; 3 – artigos publicados com menos de cinco anos.

Embora esses tenham sido os critérios para sele-

ção, ainda foi necessária a avaliação individual de cada artigo apresentado da busca, pois nem todos os resultados mostrados condiziam com o que esta revisão visava elucidar. Sendo assim, a avaliação individual conseguiu homogeneizar as metodologias e objetivos,

para criar uma amostragem maior de trabalhos com ideais convergentes.

O fluxograma a seguir demonstra os resultados obtidos a partir dessas buscas e a quantidade de trabalhos restantes após cada exclusão (Figura 1).

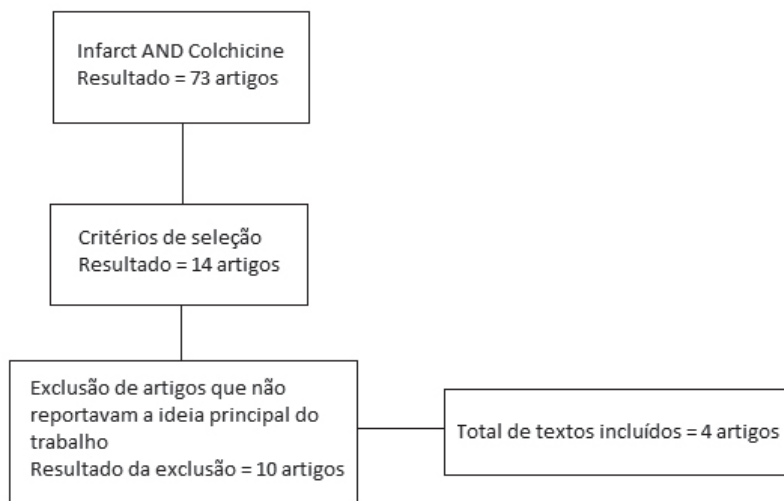


Figura 1 - Fluxograma para seleção dos artigos

## Resultados

AUTORES	METODOLOGIA	RESULTADO
Fujisue et al, 2017 <sup>(25)</sup>	Foi comparada a atividade do veículo não reagente e da colchicina em ratos após indução de IAM. Foram analisados: sobrevida, diâmetro diastólico final, e fração de ejeção.	Nas três situações a colchicina mostrou melhor resultado.
Solomon et al, 2016 <sup>(21)</sup>	Foram selecionados pacientes com diagnóstico de gota e separados estes em dois grupos: aqueles que não faziam uso de colchicina e os que usavam. Logo então observados por um período em torno de 16 meses.	Nos primeiros 110 eventos cardiovasculares, apenas 28 eram nos pacientes que utilizavam colchicina.
Deftereos et al, 2015 <sup>(24)</sup>	Os pacientes que apresentavam infarto com supradesnivelamento do segmento ST e com início da dor inferior a 12 horas foram submetidos em dois grupos: uso de placebo e colchicina. Foi avaliado o tamanho relativo do infarto e a curva de elevação do marcador CKMB.	Observou-se que os valores de CKMB para colchicina atingiram 3144 ng/ml enquanto placebo mostrou 6148 ng/ml. Quanto ao volume de lesão acometido em relação ao ventrículo esquerdo foi de 13% e 19,8% respectivamente.
Nidorf et al, 2013 <sup>(26)</sup>	Foram acompanhados 532 pacientes com doença coronária estável pelo período de 3 anos. Durante este período houve a divisão de pacientes que receberam ou não colchicina. A partir disso verificou-se o risco de cada grupo em desenvolver alterações denominadas "desfecho primário" (síndrome coronariana aguda, parada cardíaca ou acidente vascular cerebral).	Dos 282 pacientes que receberam colchicina, apenas 15 desenvolveram esse desfecho. Para o grupo que não foi medicado, dos 250 pacientes, 40 sofreram esse desfecho primário.

## Discussão

Baseado nos dados acima, concluiu-se que a colchicina apresenta considerada melhora para pacientes

coronarianos. Isso se deve aos mecanismos de ação que esse medicamento tem e que foram descritos anteriormente.

Para uma análise completa da individualidade de

cada pesquisa, vamos aqui mostrar as conclusões de cada autor supracitado discutindo e analisando em tópicos cada trabalho e seus pontos mais importantes:

- Fujisue et al, 2017<sup>(25)</sup> concluíram que as mortes dos ratos pós IAM foi devido ruptura cardíaca. Eles descrevem que essa ruptura foi causada principalmente pela resposta inflamatória aguda excessiva e expressão de metaloproteinase MMP2 e MMP9 (enzimas que desempenham papel importante na ruptura e remodelação cardíaca após IAM). O uso da colchicina, segundo os autores, provocou uma diminuição destes dois marcadores, diminuindo os riscos de ruptura cardíaca e consequentemente aumentando a sobrevivência dos ratos no ensaio realizado.

Eles também apontam que a diminuição da inflamação manteve uma função cardíaca satisfatória, fator esse que impediu a geração de insuficiência cardíaca nas próximas 4 semanas após o infarto nos ratos que foram submetidos a medicação.

Quanto à disfunção ventricular esquerda, expansão ventricular e o volume relativo do infarto quando comparado ao volume total cardíaco, os autores expõem que a migração de células leucocitárias como neutrófilos, monócitos e macrófagos, bem como citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa e interleucina 1 beta, somados à presença elevada de metaloproteinases MMP2 e MMP9 seriam os causadores de tais alterações. Nesse cenário, a colchicina, com seu efeito de inibir a divisão celular, bem como inibir quimiotaxia, adesividade, mobilidade e degranulação de lisossomas leva a uma melhora substancial do quadro pós infarto dos ratos.

No entanto, eles também relatam que esse estudo não é suficiente para descrever os efeitos sistêmicos dessa medicação, informação esta de suma importância para incorporação clínica dessa conduta após o IAM;

- Solomon et al, 2016<sup>(21)</sup>: em seu trabalho, os pesquisadores enfatizam que pacientes portadores de gota são mais propensos ao desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares devido à inflamação sistêmica que esse tipo de doença causa nos pacientes acometidos. Nessa situação, o uso da colchicina ganha destaque devido sua ampla atuação para atenuar a inflamação e assim, acaba diminuindo os riscos de desenvolver eventos cardiovasculares. Contudo, aqui os autores ressaltam que pode haver viés de pesquisa e que por isso os resultados devem ser analisados com cautela. Um dos pontos que podem interferir no resultado é de que pacientes que usavam colchicina eram também pacientes que faziam uso disciplinar de outras medicações cardioprotetoras (como estatinas e

anti-hipertensivos), sendo importante distinguir se o anti-inflamatório consegue ser uma variável isolada na cardioproteção ou se gerou resultados devido sua população amostral ser mais vinculada a tratamento correto.

Outro viés descrito pelo autor são aqueles pacientes que podem ter sido diagnosticados com IAM, porém não o tiveram de fato.

Por fim, eles ressaltam que independente do viés, existe uma diminuição significativa de doenças cardiovasculares, no entanto, não é possível confirmar um vínculo causal em um estudo observacional, mas apontam a importância desta pesquisa como base para se criar novos ensaios;

- Deftereos et al, 2015<sup>(24)</sup>: em seu ensaio, os resultados também convergiram para uma boa atuação da colchicina na diminuição da dimensão do infarto. Os motivos para isso condizem com aqueles destacados pelo trabalho de Fujisue et al, 2017<sup>(25)</sup>, Aqui os autores apontam que a colchicina tem essa propriedade ímpar muito provavelmente devido seu leque de ações que culminam na anti-inflamação mais eficaz;
- Nidorf et al, 2013<sup>(26)</sup>: eles apontam discussões e conclusões semelhantes ao restante dos autores citados. Ressaltam a importância de se ter mais pesquisas que embasem esse tipo de medicação. Em seu parágrafo de conclusão eles mostram que a colchicina é uma medicação extremamente potencial para prevenção secundária em pacientes com doença coronária estável.

Este tema é de suma importância não apenas pelo risco iminente que o IAM causa no momento ou após o acontecimento, mas também pelo alto nível de incidência dessa patologia na população moderna, haja vista que os fatores de risco atrelados à síndrome coronariana são de doenças crônicas não transmissíveis, que estão cada vez mais presentes na população, como hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 ou ainda estilo de vida inadequado que leva a obesidade e dislipidemia.

Outro ponto importante a ser destacado é que foram vistas mudanças e melhorias com o uso da colchicina não apenas em ensaios laboratoriais em ratos, mas também em estudos observacionais em humanos, tendo isso como fomento prático da aplicação dessa medicação. O efeito anti-inflamatório como fator protetor de doenças aterotrombóticas em situações cardiovasculares tem sido fomento de estudo em várias áreas além da colchicina, mostrando esta como uma vertente importante na prevenção dessa patologia<sup>(27)</sup>.

Por último, ressaltamos aqui que os trabalhos trouxeram uma questão temporal importante, onde, mesmo que todos tratassem da correlação entre uso de colchicina e infarto, eles mostraram que o tratamento



leva a prevenção do evento cardiovascular, evidenciaram diminuição da extensão do infarto durante o episódio, bem como redução das complicações após a ocorrência do IAM. Portanto, em todos os três períodos que envolvem o infarto, o uso da colchicina se mostrou protetor.

Baseado nas buscas internacionais em bancos de dados de grande notoriedade na parte médico-acadêmica, é de fácil conclusão que o baixíssimo número de resultados de trabalhos obtidos é sim um fator crucial para ainda não incorporação dessa medicação na clínica. Esse resultado mostra que o assunto é ainda bastante recente dentro da ciência médica, de caráter quase inédito e, portanto, sendo necessário maiores pesquisas dentro deste meio.

## Conclusão

De acordo com essa análise, o uso desta medicação apresentaria melhora no risco de IAM, devido seu efeito anti-inflamatório na prevenção, bem como na diminuição da área cardíaca isquêmica pós infarto. Porém, ainda é necessário aumentar o número de estudos, para que esse benefício seja comprovado.

## Referências

1. Bittner B, Guenzi A, Fullhardt P, Zuercher G, González RCB, Mountfield RJ. Improvement of the bioavailability of colchicine in rats by co-administration of D- $\alpha$ -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate and a polyethoxylated derivative of 12-hydroxy-stearic acid. *Arzneimittelforschung*. 2002; 52(9):684-8.
2. Iglesias-Gamarra A, Quintana L G, Restrepo Suárez JF. Prehistoria, historia y arte de la Reumatología Gota y espondilitis anquilosante. Parte 2. *Rev Colomb.Reumatol*. 2006; 13(2):120-41.
3. Pinheiro RM, Wannmacher L. Uso racional de anti-inflamatórios não-esteróides. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília: Ministério da Saúde. 2012; p. 41-50. [Série A. Normas e Manuais Técnicos]
4. Zarpelon CS, Netto MC, Jorge JCM, Fabris CC, Desengrini D, Jardim MS, et al. Colchicine to reduce atrial fibrillation in the postoperative period of myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(1):4-9.
5. Cetin GY, Balkarli A, Öksüz AN, Kimyon G, Pehlivan Y, Orhan O, et al. Avaliação da frequência e aspectos dos ataques de pacientes com resistência à colchicina em febre familiar do Mediterrâneo (FFM). *Rev Bras Reumatol*. 2014; 54(5):356-9.
6. Binsfeld PC, Peters JA, Schnabl H. Efeito de herbicidas sobre a polimerização dos microtúbulos e indução de micronúcleos em protoplastos de *Helianthus maximiliani*. *Rev Bras Fisiol Veg*. 2000; 12(3):263-72.
7. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. Cochrane Corner: colchicina na pericardite aguda e recorrente. *Rev Port Cardiol*. 2015; 34(11):697-9.
8. Barbosa WS, Rodarte CM, Guerra JG, Maciel VG, Fleury Júnior LFF, Costa MB. Lúpus eritematoso sistêmico bolhoso: diagnóstico diferencial com dermatite herpetiforme. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(4 supl. 1):92-5.
9. Souza AWS, Pileggi P, Hachbarth ET. Tratamento com infliximabe da doença de Behçet ativa. *Rev Bras Reumatol*. 2005; 45(2):91-3.
10. Pargana ACN. Reações adversas gastrointestinais: causas, prevenção e tratamento. Tese (Mestrado). Algarve: Universidade do Algarve; 2015.
11. Heckler AM, Wust BU, Bona Libardoni, KS, Oliveira TB. Gota: uma revisão da literatura. *Rev Interd Ciên Saude Biol*. 2017; 1(1):52-64.
12. Novaes GS. Gota. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba*. 2008; 10(2):1-6.
13. Guimarães FMG. Tratamento da gota na atenção primária à saúde. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2017;12(39):1-8.
14. Zakkar M, Ascione R, James AF, Angelini GD, Suleiman MS. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacol Ther*. 2015; 154:13-20.
15. Salih M, Smer A, Charnigo R, Ayan M, Darrat YH, Traina M, et al. Colchicine for prevention of post-cardiac procedure atrial fibrillation: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2017; 243:258-62.
16. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Post pericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation*. 2011; 124(21):2290-5.
17. Shehzad A, Shaheen S, Khan WA, Bukhari MA, Cheema SA. Penile fibromatosis (Peyronie's disease): a rare disorder. *J Pak Assoc Derma*. 2016; 18(1): 56-59.
18. Santos F. Gota: uma revisão. *Rev Med UFPR*. 2016; 3(1):25-31.
19. Liu SC, Xia L, Zhang J, Lu XH, Hu DK, Zhang HT, Li HJ. Gout and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0134088.
20. Tong DC, Wilson AM, Layland J. Colchicine in cardiovascular disease: an ancient drug with modern tricks. *Heart*. 2016; 102(13):995-1002.
21. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, Zak A, Kim SC. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(9):1674-9.
22. Akodad M, Lattuca B, Nagot N, Georgescu V, Buisson M, Cristol JP, et al. COLIN trial: Value of colchicine in the treatment of patients with acute myocardial infarction and inflammatory response. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017; 110(6-7):395-402.
23. Akodad M, Fauconnier J, Sicard P, Huet F, Blandel F, Bourret A, et al. Interest of colchicine in the treatment of acute myocardial infarct responsible for heart failure in a mouse model. *Int J Cardiol*. 2017; 240:347-53.
24. Deftereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, Alexopoulos N, Filippatos G, Papoutsidakis N, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study. *Circulation*. 2015; 132(15):1395-403.
25. Fujisue K, Sugamura K, Kurokawa H, Matsubara J, Ishii M, Izumiya Y, et al. Colchicine improves survival, left ventricular remodeling, and chronic cardiac function after acute myocardial infarction. *Circ J*. 2017; 81(8):1174-82.
26. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(4):404-10.
27. Shah SR, Abbasi Z, Fatima M, Ochani RK, Shah Nawaz W, Asim Khan M, et al. Canakinumab and cardiovascular outcomes: results of the CANTOS trial. *J Community Intern Med Perspect*. 2018; 8(1):21-2.

Trabalho recebido: 20/03/2018

Trabalho aprovado: 25/09/2018

Trabalho publicado: 10/12/2018