

Considerações acerca da febre familiar do mediterrâneo

Considerations on familial mediterranean fever

Consideraciones sobre la fiebre mediterránea familiar

Recebido: 03/10/2023 | Revisado: 13/10/2023 | Aceitado: 14/10/2023 | Publicado: 18/10/2023

Gabriel Vilela de Paulo Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4097-7076>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: gvprodriues@outlook.com

Mario de Paula Ferreira Neto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7409-8548>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: mariodiopaula@gmail.com

Suelen Ribeiro Miranda Pontes Duarte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2189-7796>
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil
E-mail: suelen.miranda@gmail.com

Resumo

Introdução: A Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM) faz parte do grupo de doenças autoinflamatórias, uma classe que tem como característica a desregulação do sistema imune inato, provocando um quadro clínico característico. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo avaliar os aspectos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos da febre familiar do mediterrâneo, alicerçando a construção do conhecimento com base em relatos de casos e evidências científicas já consolidadas. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura acerca das características clínicas gerais sobre a febre familiar do mediterrâneo. Utilizou-se a estratégia PICO para a elaboração da pergunta norteadora. Ademais, realizou-se o cruzamento dos descritores “Febre do Mediterrâneo”; “Febre Familiar”; “Fisiopatologia”, nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). **Resultados e Discussão:** Os estudos mostram que a FFM envolve nuances específicas dentro da medicina, perpassando por aspectos históricos, fisiopatológicos, clínicos, epidemiológicos e terapêuticos. **Conclusão:** As doenças autoinflamatórias são entidades recentemente descritas e, dentre elas, está a FFM, uma condição que é provocada por mutações no gene MEFV, as quais são responsáveis por um quadro característico de febre, serosites e lesões cutâneas semelhantes à erisipela, em associação com outros achados. Essa patologia requer um tratamento contínuo, bem como a estruturação de uma terapêutica que abarque as crises agudas e previna a evolução para prognósticos desfavoráveis.

Palavras-chave: Febre familiar do mediterrâneo; Febre; Fisiopatologia.

Abstract

Introduction: Familial Mediterranean Fever (FMF) belongs to the group of autoinflammatory diseases, a class that is characterized by the dysregulation of the innate immune system, causing a characteristic clinical picture. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the clinical, epidemiological and pathophysiological aspects of familial Mediterranean fever, building knowledge based on case reports and consolidated scientific evidence. **Materials and Methods:** This is an integrative literature review on the general clinical characteristics of familial Mediterranean fever. The PICO strategy was used to develop the guiding question. In addition, the descriptors "Mediterranean Fever"; "Familial Fever"; "Pathophysiology" were cross-referenced in the National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar and Virtual Health Library (VHL) databases. **Results and Discussion:** The studies show that FMF involves specific nuances within medicine, including historical, pathophysiological, clinical, epidemiological and therapeutic aspects. **Conclusion:** Autoinflammatory diseases are recently described entities and among them is FMF, a condition that is caused by mutations in the MEFV gene, which are responsible for a characteristic picture of fever, serositis and skin lesions similar to erysipelas, in association with other findings. This pathology requires continuous treatment, as well as the structuring of a therapy that covers acute crises and prevents progression to unfavorable prognoses.

Keywords: Familial mediterranean fever; Fever; Pathophysiology.

Resumen

Introducción: La fiebre mediterránea familiar (FMF) pertenece al grupo de enfermedades autoinflamatorias, una clase que se caracteriza por la desregulación del sistema inmune innato, causando un cuadro clínico característico. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue evaluar los aspectos clínicos, epidemiológicos y fisiopatológicos de la fiebre mediterránea familiar, construyendo conocimiento basado en reportes de casos y evidencia científica consolidada.

Materiales y métodos: Se trata de una revisión bibliográfica integradora sobre las características clínicas generales de la fiebre mediterránea familiar. Se utilizó la estrategia PICO para desarrollar la pregunta guía. Además, se cruzaron los descriptores "Mediterranean Fever"; "Familial Fever"; "Pathophysiology" en las bases de datos National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Ebscohost, Google Scholar y Virtual Health Library (BVS). **Resultados y Discusión:** Los estudios muestran que la HFM implica matices específicos dentro de la medicina, incluyendo aspectos históricos, fisiopatológicos, clínicos, epidemiológicos y terapéuticos. **Conclusión:** Las enfermedades autoinflamatorias son entidades descritas recientemente y entre ellas se encuentra la MHF, una afección que está causada por mutaciones en el gen MEFV, que son responsables de un cuadro característico de fiebre, serositis y lesiones cutáneas similares a la erisipela, en asociación con otros hallazgos. Esta condición requiere tratamiento continuo, así como la estructuración de una terapia que cubra las crisis agudas y evite la progresión a pronósticos desfavorables.

Palabras clave: Fiebre mediterránea familiar; Fiebre; Fisiopatología.

1. Introdução

As doenças autoinflamatórias sistêmicas são um grupo de doenças que foram descritas recentemente. Sua definição como desordens geradas a partir da desregulação do sistema imune inato foi proposta a partir do conceito que se havia de doenças autoimunes, sendo estas provocadas por distúrbios no sistema imunológico adaptativo. Dessa forma, essa nova classe de patologias é caracterizada pela inexistência de linfócitos T autorreativos e de anticorpos tecido-específicos (Mendonça et al., 2017).

Nesse sentido, o sistema imune inato pode ser entendido como a primeira barreira de defesa do organismo, identificando o que é próprio do que não próprio. Essa distinção é realizada pelo reconhecimento dos PAMPs (pathogens-associated molecular patterns) e dos DAMPS (danger-associated molecular patterns), fazendo com que um inflamossoma seja formado, o qual é responsável pela maturação e liberação de interleucinas que regulam a resposta imune inata do organismo. Sob esse viés, as doenças autoinflamatórias possuem sua base fisiopatológica nessa via, tal como a Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM), a qual sua patogênese está diretamente relacionada com a interleucina-1 (Mendonça et al., 2017; Yin et al., 2022).

A primeira descrição oficial da FFM foi realizada em 1945 e suas características genéticas foram elucidadas na década de 1990. No ano de 1997, Daniel Kastner conseguiu identificar a mutação no gene MEFV, presente no braço curto do cromossomo 16, composto por 10 éxons. Esse gene possui a característica de ser transmitido de forma autossômica recessiva, ou seja, são necessárias duas cópias para que ele possa expressar suas informações no organismo, a saber, uma forma mutada da proteína pirina, uma componente do inflamossoma, responsável por liderar uma resposta imune desregulada a partir da interleucina-1 e induzir a apoptose celular (Alghamdi, 2017).

Estudos recentes relataram que FFM se apresenta frequentemente associada com outras doenças e/ou síndromes, sobretudo aquelas em que a predisposição genética, a disfunção imunológica e a auto-inflamação estão presentes. Como principais exemplos, tem-se as espondiloartropatias, a vasculite sistêmica e a doença inflamatória intestinal. É importante para os profissionais de saúde conhecerem essas associações, com o intuito de identificá-las e iniciar o cuidado apropriado, visando um melhor tratamento do paciente (Bouomrani et al., 2020).

O objetivo desta revisão, portanto, é identificar na literatura existente, relatos, informações e características clínicas sobre a febre familiar do mediterrâneo, uma condição médica rara, e que possui prognóstico variável, necessitando de cuidados médicos imediatos e especializados.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão

e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (De Souza, 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Como pacientes previamente hígidos são afetados pela febre familiar do mediterrâneo e qual o seu prognóstico?” Nela, observa-se o P: “Pacientes previamente hígidos”; I: “Afetados pela febre familiar do mediterrâneo”; C: “Como são afetados?”; O: “Qual o seu prognóstico?”.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: febre familiar do mediterrâneo; febre familiar; fisiopatologia. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or”, “not”, “e”, “ou”, “não”, “y”, “o bien” e “no”.

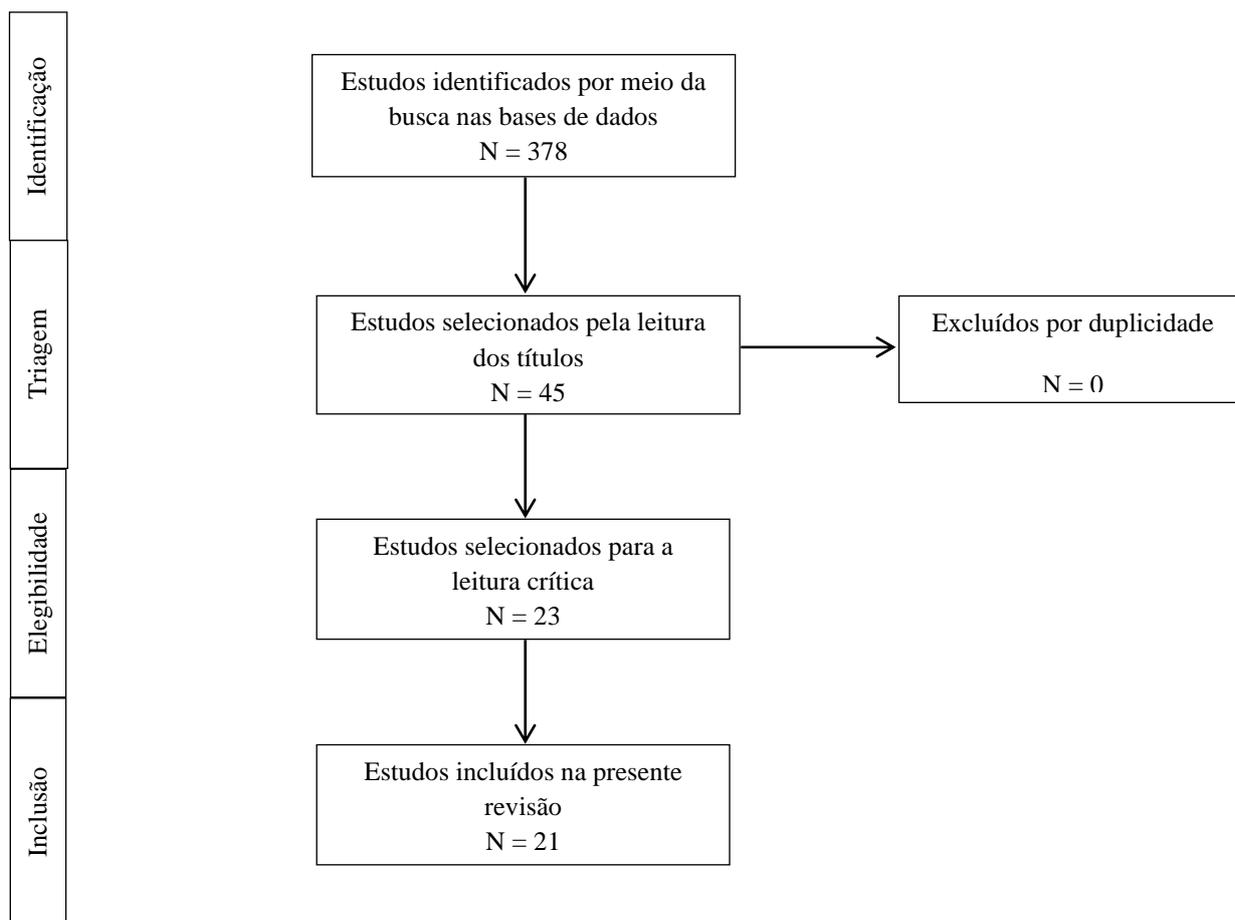
Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

A busca foi realizada durante os meses de Agosto e Setembro do ano de 2023. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês, espanhol e português, publicados nos anos de 2014 a 2023, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. Como critério de exclusão, aqueles artigos que não estavam em língua portuguesa, espanhola ou inglesa, que não foram submetidos a revisão por pares, que não tiveram enfoque na febre familiar do mediterrâneo, sobretudo em relação aos aspectos clínicos e prognósticos, portanto, foram excluídos por não obedecerem aos critérios.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 378 artigos, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 45 artigos foram selecionados. Em seguida, realizou-se a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 23 artigos não foram utilizados por se enquadrarem nos critérios de exclusão. Foram selecionados 21 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados.

A seguir, a Figura 1 esquematiza a metodologia empregada na elaboração dessa revisão, destacando as etapas que foram realizadas para contemplar o objetivo proposto.

Figura 1 - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

3. Resultados e Discussão

A Tabela 1 sintetiza os principais artigos que foram utilizados na presente revisão de literatura, contendo informações relevantes sobre os mesmos, como os autores do estudo, o ano de publicação, o título e a metodologia do estudo realizado.

Tabela 1 – Visão geral dos estudos incluídos nessa revisão sistemática sobre a febre familiar do mediterrâneo.

Estudo	Título	Metodologia do Estudo
1. Alghamdi (2017)	Familial Mediterranean fever, review of the literature	Revisão de Literatura
2. Ben-Chetrit et al. (2019)	Familial Mediterranean fever: different faces around the world	Revisão de Literatura
3. Bouomrani et al. (2020)	Familial Mediterranean fever: What associations to screen for?	Revisão de Literatura
4. Celli et al. (2016)	Febre Familiar Do Mediterrâneo - Relato De Caso	Relato de Caso
5. Hotta et al. (2020)	Familial Mediterranean Fever without Fever	Revisão de Literatura

6.	Kharouf et al. (2022)	IL-1 inhibition in familial Mediterranean fever: clinical outcomes and expectations	Revisão de Literatura
7.	Korkmaz et al. (2020)	Familial Mediterranean fever: the molecular pathways from stress exposure to attacks	Revisão de Literatura
8.	Kucuk et al. (2014)	Familial Mediterranean Fever	Revisão de Literatura
9.	Lancieri et al. (2023)	An Update on Familial Mediterranean Fever	Revisão de Literatura
10.	Mansueto et al. (2022)	Familial Mediterranean Fever and Diet: A Narrative Review of the Scientific Literature	Revisão de Literatura
11.	Mendonça et al. (2017)	Uma nova classe de doenças: doenças autoinflamatórias	Revisão de Literatura
12.	Nascimento (2017)	Febre Mediterrânica Familiar – Caso clínico e revisão bibliográfica	Caso Clínico e Revisão de Literatura
13.	Ozdogan et al. (2017)	Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever	Revisão de Literatura
14.	Ozdogan et al. (2019)	Familial Mediterranean Fever	Revisão de Literatura
15.	Ozen (2021)	Update in familial Mediterranean fever	Revisão de Literatura
16.	Rigante et al. (2019)	Familial Mediterranean Fever: Assessing the Overall Clinical Impact and Formulating Treatment Plans	Revisão de Literatura
17.	Stella et al. (2020)	Familial Mediterranean Fever and COVID-19: Friends or Foes?	Revisão de Literatura
18.	Terreri et al. (2015)	Diretrizes de conduta e tratamento de síndromes febris periódicas associadas a febre familiar do Mediterrâneo	Revisão de Literatura
19.	Tufan et al. (2020)	Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review	Revisão de Literatura
20.	Wekell et al. (2022)	Familial Mediterranean fever may mimic acute appendicitis in children	Revisão de Literatura
21.	Yin et al. (2022)	Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever (Review)	Revisão de Literatura

Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

O presente estudo avaliou 20 trabalhos acerca da febre familiar do mediterrâneo, os quais evidenciaram aspectos fisiopatológicos e clínicos da doença, bem como relataram casos que foram estudados e utilizados como embasamento teórico para a construção do conhecimento médico. Ademais, a conjugação entre as características teóricas e os relatos de casos é fundamental para a compreensão integral da história natural dessa doença e embasar novas propedêuticas. Assim, a discussão

dos relatos clínicos viabiliza a sedimentação do conhecimento médico e permite que um melhor cuidado possa ser oferecido aos futuros pacientes.

3.1 Epidemiologia

A Febre Familiar do Mediterrâneo (FFM) é a doença autoinflamatórias monogênica mais comum, sendo muito prevalente nos países que estão próximos ao mar Mediterrâneo, tendo aí o estabelecimento de sua denominação. Sua prevalência é muito alta entre judeus sefarditas, armênicos, turcos e árabes. A população turca é a com maior prevalência, reportada na proporção de 1:1000, apenas com pequenas diferenças inter-regionais (Lancieri et al., 2023).

De forma semelhante à situação turca, os casos na Itália também seguem um padrão não-uniforme de distribuição. Estudos mostram que a FFM é mais prevalente no sul, principalmente na Sicília, na Calabria e na Apúlia, quando a comparação é realizada com o norte da península itálica. Esse fato pode ser explicado pela colonização histórica da região pelos gregos, judeus, turcos e árabes desde o século VIII ao VI a.C. (Ozdogan et al., 2019).

Em adição a isso, a febre familiar do mediterrâneo também pode ser encontrada no norte da África, na França, na Alemanha, nos Estados Unidos, no Japão e até no Brasil. Na maioria desses países, a presença da FFM pode ser atribuída à robusta emigração dos países mediterrâneos durante as diferentes épocas da estruturação social contemporânea (Kucuk et al., 2014).

3.2 Etiologia e Fisiopatologia

O gene MEFV está localizado no cromossomo 16 e possui 10 éxons, sendo o responsável pela produção da pirina, uma molécula proteica com propriedades imunomoduladoras que interage com os componentes do inflamossoma, sendo expressa, principalmente, nos granulócitos e nas células dendríticas. Sabe-se, hoje, que existem correlações entre o genótipo do indivíduo e fenótipo da FFM expressado, refletindo em quadros clínicos mais graves, como a mutação denominada M694V. Além dessa característica, essa variação gênica apresenta resistência contra a colchicina, uma medicação utilizada no tratamento da FFM (Korkmaz et al., 2020; Lancieri et al., 2023).

No que diz respeito a fisiopatologia, todo o processo é originado pela atuação da pirina. Sabe-se que essa proteína possui 4 domínios funcionais e que ocorre a oligomerização dela com outras moléculas proteicas, formando um complexo macromolecular chamado de “Inflamossoma de Pirina”, responsável por ativar a via da Caspase-1, resultando na liberação da Interleucina-1 β (IL-1 β) e da Interleucina-18 (IL-18). Simultaneamente, as mutações no gene MEFV determinam uma ligação fraca da pirina com os microtúbulos das células, facilitando a formação do inflamossoma e induzindo a morte celular por piroptose, sendo estes os causadores dos picos febris observados na FFM (Kharouf et al., 2022; Tufan et al., 2020).

Por sua vez, a IL-1 β está envolvida na expressão de genes que regulam positivamente a resposta inflamatória inata, como o MyD88, e na translocação de fatores de transcrição nuclear, como NF- κ B. Essas propriedades em conjunto contribuem para estimular a sua própria autoprodução e a síntese de outras citocinas e quimiocinas que participam do processo inflamatório, como Interferon-Gama (IFN- γ), o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) e o Lipopolissacarídeo (LPS) (Stella et al., 2020).

Com o avançar dos estudos genéticos sobre a FFM, alguns autores conseguiram estabelecer uma correlação entre a mutação encontrada no gene MEFV e a forma clínica de manifestação da doença, conforme aponta a Tabela 2 abaixo.

Tabela 2 – Correlação entre as variantes genéticas do MEFV e sua respectiva forma clínica.

Benigna	Provavelmente Benigna	Provavelmente Patogênica	Patogênica
D102D	R75Q	S208T	M680IG>C
G138G	P115T	F479L	M680IG>A
R202Q	G304R	M680L	M694V
R314R	A317T	I692DEL	M694I
E474E	A457V	M694L	V726A
D510D	I591M	K695R	
P588P	V690L	K695N	
S675N	I772V	R761H	

Fonte: Adaptado de Tufan et al. (2020).

3.3 Quadro Clínico e Diagnóstico

O diagnóstico da Febre Familiar do Mediterrâneo é baseado na sintomatologia clínica, em dados epidemiológicos e na história familiar do paciente. Existem critérios bem estabelecidos que facilitam sua determinação, embora a apresentação pediátrica possa suscitar dúvidas clínicas. Hodiernamente, o teste genético é utilizado para se obter a confirmação diagnóstica, principalmente quando o quadro é atípico. É fundamental que o diagnóstico seja realizado de forma rápida e precoce, com o intuito de se prevenir a amiloidose, complicação responsável por ocasionar insuficiência renal grave e terminal (Nascimento, 2017; Rigante et al., 2019).

A apresentação da FFM pode ser variável, dependendo do genótipo do paciente e de fatores ambientais, como o estresse, a exposição ao frio e alterações hormonais. Entretanto, o quadro clínico que geralmente se apresenta é bem característico, sendo composto por episódios recorrentes de febre, serosites e eritemas cutâneos semelhantes à erisipela. Na grande maioria dos casos, as queixas começam na infância, com o paciente apresentando episódios de febre com autoresolução, dor abdominal e/ou torácica, e dores articulares, associados com sinais de inflamação sistêmica (Ben-Chetrit et al., 2019; Hotta et al., 2020).

A febre está presente em mais de 90% dos episódios inflamatórios, variando entre 38°C e 40°C, com duração de 12 a 72 horas. Classicamente, se apresenta como um aumento rápido e espontâneo da temperatura, seguido de um platô e, posteriormente, uma queda acentuada. No que diz respeito a dor abdominal, ela é um sintoma também presente em mais de 90% dos pacientes, sendo causada pela inflamação do peritônio. Além disso, o quadro pode mimetizar um abdome agudo, com redução da peristalse, distensão abdominal e rigidez da musculatura regional (Lancieri et al., 2023; Wekell et al., 2022).

Em adição a isso, a dor torácica é resultante da pleurite e pericardite. São achados mais raros, com uma incidência variando entre 20 e 60% dos pacientes com FFM, contudo, quando acontecem, indicam uma maior gravidade do caso. De forma associada, essas manifestações se apresentam como dispneia e alterações na ausculta respiratória bilateralmente. Complementarmente, as manifestações musculoesqueléticas se fazem presentes em cerca de 50% dos casos, com destaque para a monoartrite afetando o joelho e/ou o tornozelo, e mialgia generalizada (Lancieri et al., 2023; Ozen, 2021).

Outrossim, as manifestações cutâneas semelhantes à erisipela são achados que estão presentes em até 40% dos pacientes com FFM. São lesões elevadas, confluentes e eritematosas, com localização preferencial nos membros inferiores, não necessitando de tratamento com antibióticos (Celli et al., 2016). Por fim, existem critérios que facilitam o diagnóstico da FFM, devendo ser utilizados sempre diante da suspeita clínica.

Atualmente, os critérios de Livneh são utilizados para pacientes adultos. Para o estabelecimento do diagnóstico, são

necessários pelo menos um critério maior, ou dois critérios menores, ou um critério menor acompanhado de pelo menos cinco critérios de suporte, ou um critério menor acompanhado de pelo menos quatro dos cinco primeiros critérios de suporte, conforme indica a Tabela 3 abaixo.

Tabela 3 – Critérios de Livneh para o Diagnóstico da FFM.

Critérios Maiores

- Ataque típico de peritonite generalizada.
- Ataque típico de pleurite/pericardite unilateral.
 - Ataque típico de monoartrite.
- Presença de febre isolada (temperatura retal de 38°C ou mais elevada)

Critérios Menores

- Ataque incompleto envolvendo o abdômen.
- Ataque incompleto envolvendo o tórax.
- Ataque incompleto envolvendo uma grande articulação.
 - Dor na perna com realização de esforço.
 - Resposta favorável à Colchicina.

Critérios de Suporte

- História familiar de FFM.
 - Origem étnica sugestiva.
 - Menos de 20 anos de idade quando ocorreu a primeira manifestação.
 - Severidade dos ataques requerendo descanso.
 - Remissão espontânea dos sintomas.
 - Presença de intervalos assintomáticos.
 - Elevação transitória de marcadores inflamatórios.
 - Laparotomia não produtiva com remoção de um apêndice “branco”.
 - Consanguinidade dos pais.
-

Os ataques típicos são definidos como recorrentes (três do mesmo tipo), febris (temperatura retal de 38°C ou superior), e curtos (com duração entre 12 horas e 3 dias). Ataques incompletos são definidos como crises dolorosas e recorrentes que diferem dos ataques típicos em uma ou duas características, como segue: (1) temperatura normal ou inferior a 38 C, (2) ataques com duração superior a 1 semana ou inferior a 6 horas, (3) nenhum sinal de peritonite registrado durante uma crise abdominal aguda queixa, (4) os ataques abdominais são localizados e (5) a artrite envolve outras articulações além daquelas especificadas. Fonte: Adaptado de Lancieri et al. (2023).

Por fim, para o diagnóstico em crianças, são utilizados os critérios de Yalcinkaya-Ozen, os quais requerem pelo menos dois dos cinco critérios para o estabelecimento diagnósticos, conforme mostra a Tabela 4 abaixo.

Tabela 4 – Critérios de Yalcinkaya-Ozen para o Diagnóstico da FFM em Crianças.

- Febre (temperatura axilar > 38°C, 6-72h de duração, 3 ou mais episódios).
 - Dor abdominal (6-72h de duração, 3 ou mais episódios).
 - Dor torácica (6-72h de duração, 3 ou mais episódios).
 - Oligoartrite (6-72h de duração, 3 ou mais episódios).
 - História familiar de FFM
-

Fonte: Adaptado de Lancieri et al. (2023).

3.4 Tratamento

As metas para o tratamento da FFM são a melhora da qualidade de vida, a redução da frequência, da gravidade e da duração dos ataques, e a prevenção dos danos a longo prazo, particularmente a amiloidose. Nesse sentido, a terapêutica farmacológica primária utiliza a Colchicina, sendo um fármaco altamente eficaz para evitar os ataques típicos da doença, bem

como na redução da incidência da amiloidose como complicação nos pacientes que fizeram o uso da medicação. Como alternativas para os pacientes que não respondem ou são intolerantes à Colchicina, existem os fármacos biológicos, como os antagonistas dos receptores da IL-1 e os agentes anti-TNF- α , mas suas eficácias demandam mais estudos (Terrerri et al., 2015).

Devido ao grande tempo de uso da Colchicina como primeira opção no tratamento da gota, suas propriedades farmacológicas são bem conhecidas. Sabe-se que um dos seus mecanismos de ação é a inibição das funções dos microtúbulos, das moléculas de adesão, da quimiotaxia dos neutrófilos e do inflamossoma. De acordo com a European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), a dose inicial deve ser $\leq 0,5$ mg por dia para crianças menores de 5 anos de idade, 0,5mg por dia para crianças com idade entre 5 e 10 anos, e 1mg por dia para os pacientes com idade entre 10 e 18 anos (Terrerri et al., 2015; Ozdogan et al., 2017).

Por fim, existem algumas medidas não farmacológicas que podem contribuir para uma melhora da qualidade de vida dos pacientes com FFM. A instituição de uma dieta sustentável, sem restrições excessivas, rica em antioxidantes, juntamente com o uso de suplementos que podem atuar como anti-inflamatórios, resulta em uma estratégia terapêutica eficaz (Mansueto et al., 2022).

4. Conclusão

Em síntese, a Febre Familiar do Mediterrâneo foi a primeira condição autoinflamatória causada por um gene identificada, e representa o protótipo dessa classe de doenças recentemente estabelecida. Nos últimos anos, os seus mecanismos fisiopatológicos foram mais elucidados, permitindo uma compreensão acerca da história natural da doença. Ademais, é fato de que se trata de uma patologia que demanda uma grande atenção dos profissionais de saúde, haja vista que seu quadro clínico pode estar associado a outras doenças, bem como evoluir para um prognóstico desfavorável.

Essa revisão destaca, também, que são necessárias pesquisas de alto valor científico sobre a febre familiar do mediterrâneo, priorizando a análise de um espectro mais multidisciplinar e abrangente. Outrossim, a investigação dos mecanismos genéticos, fisiopatológicos e aspectos do tratamento envolvidos é de suma importância, haja vista que são determinantes para a compreensão dos casos.

Futuramente, para que o enfrentamento de cenários semelhantes seja realizado com excelência, estudos prospectivos e análises epidemiológicas devem ser feitos, avaliando, de forma mais precisa, os resultados e seus diversos contextos de abordagem, ponderando formas de se abordar a síndrome febril, com o intuito de oferecer um cuidado integral, resolutivo e humanizado para esses indivíduos.

Referências

- Alghamdi, M. (2017). Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clinical Rheumatology*, 36(8), 1707–1713. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3715-5>
- Ben-Chetrit, E., & Yazici, H. (2019). Familial Mediterranean fever: different faces around the world. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 37 Suppl 121(6), 18–22.
- Bouomrani, S., Masmoudi, I., & Ben Teber, S. (2020). Familial Mediterranean fever: What associations to screen for? *Reumatologia*, 58(3), 150–154. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.96688>
- Celli, A., Crensiglova, C., & Pinto, S. S. M. (2016). Febre familiar do mediterrâneo - relato de caso. *Jornal Paranaense de Pediatria*, 67–70.
- Hotta, Y., Kawasaki, T., Kotani, T., Okada, H., Ikeda, K., Yamane, S., Yamada, N., Sekoguchi, S., Isozaki, Y., Nagao, Y., Murotani, M., & Oyamada, H. (2020). Familial Mediterranean fever without fever. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 59(10), 1267–1270. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3175-19>
- Kharouf, F., Tsemach-Toren, T., & Ben-Chetrit, E. (2022). IL-1 inhibition in familial Mediterranean fever: clinical outcomes and expectations. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 40(8), 1567–1574. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/obb2ds>
- Korkmaz, C., Cansu, D. U., & Cansu, G. B. (2020). Familial Mediterranean fever: the molecular pathways from stress exposure to attacks. *Rheumatology (Oxford, England)*, 59(12), 3611–3621. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa450>

- Kucuk, A., Gezer, I. A., Ucar, R., & Karahan, A. Y. (2014). Familial Mediterranean Fever. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 57(3), 97–104. <https://doi.org/10.14712/18059694.2014.47>
- Lancieri, M., Bustaffa, M., Palmeri, S., Prigione, I., Penco, F., Papa, R., Volpi, S., Caorsi, R., & Gattorno, M. (2023). An update on familial Mediterranean Fever. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9584. <https://doi.org/10.3390/ijms24119584>
- Mansueto, P., Seidita, A., Chiavetta, M., Genovese, D., Giuliano, A., Priano, W., Carroccio, A., Casuccio, A., & Amodio, E. (2022). Familial Mediterranean fever and diet: A narrative review of the scientific literature. *Nutrients*, 14(15), 3216. <https://doi.org/10.3390/nu14153216>
- Mendonça, L. O. et al. (2017) Uma nova classe de doenças: doenças autoinflamatórias. *Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia*, 1(3).
- Nascimento, C. N. (2017). *Febre Mediterrânica Familiar – Caso clínico e revisão bibliográfica*. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.
- Ozdogan, H., & Ugurlu, S. (2017). Canakinumab for the treatment of familial Mediterranean fever. *Expert Review of Clinical Immunology*, 13(5), 393–404. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2017.1313116>
- Ozdogan, H., & Ugurlu, S. (2019). Familial Mediterranean fever. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 48(1), e61–e76. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.08.014>
- Ozen, S. (2021). Update in familial Mediterranean fever. *Current Opinion in Rheumatology*, 33(5), 398–402. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000821>
- Rigante, D., & Manna, R. (2019). Familial Mediterranean fever: Assessing the overall clinical impact and formulating treatment plans. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 11(1), e2019027. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2019.027>
- Souza, M. T. De; Silva, M. D. Da; & Carvalho, R. De.(2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 8(1), 102–106, 2010.
- Stella, A., Lamkanfi, M., & Portincasa, P. (2020). Familial Mediterranean fever and COVID-19: Friends or foes? *Frontiers in immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574593>
- Terreri, M. T. R. A., Bernardo, W. M., Len, C. A., Silva, C. A. A. da, Magalhães, C. M. R. de, Sacchetti, S. B., Ferriani, V. P. L., Piotto, D. G. P., Cavalcanti, A. de S., Moraes, A. J. P. de, Sztajn bok, F. R., Oliveira, S. K. F. de, Campos, L. M. A., Bandeira, M., Santos, F. P. S. T., & Magalhães, C. S. (2016). Diretrizes de conduta e tratamento de síndromes febris periódicas associadas a febre familiar do Mediterrâneo. *Revista brasileira de reumatologia*, 56(1), 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.006>
- Tufan, A., & Lachmann, H. J. (2020). Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turkish journal of medical sciences*, 50(7), 1591–1610. <https://doi.org/10.3906/sag-2008-11>
- Wekell, P., & Wester, T. (2022). Familial Mediterranean fever may mimic acute appendicitis in children. *Pediatric Surgery International*, 38(8), 1099–1104. <https://doi.org/10.1007/s00383-022-05153-8>
- Yin, X., Tian, F., Wu, B., & Xu, T. (2022). Interventions for reducing inflammation in familial Mediterranean fever. *The Cochrane Library*, 2022(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010893.pub4>