

## PERFIL DE SEGURANÇA NO USO DE METOTREXATE PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS REUMÁTICAS.

### PROFILE SAFE USE OF METHOTREXATE FOR TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASE.

Marília Barreto G. **SILVA**<sup>1</sup>, Sergey **LERNER**<sup>1</sup>, Carlos Roberto O. **BORGES**<sup>1</sup>, Carlos Eduardo P. **CARDOSO**<sup>1</sup>, Carlos Roberto **CARON**<sup>1</sup>, Thelma Larocca **SKARE**<sup>1</sup>, Ana Cristina Lira **SOBRAL**<sup>1</sup>, Paulo Roberto Ferreira **ROSSI**<sup>1</sup>, Ivan José Paredes **BARTOLOMEI**<sup>1</sup>, Joachim **GRAF**<sup>1</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1376

Silva MBG, Lerner S, Borges CRO, Cardoso CEP, Caron CR, Skare TL, Sobral ACL, Rossi PRF, Bartolomei IJP, Graf J. Perfil de Segurança no Uso de Metotrexate para Tratamento de Doenças Reumáticas. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2)38-41.

**RESUMO** - Objetivo: Verificar a prevalência de efeitos colaterais em usuários de metotrexate (MTX) para artrite reumatoide e lúpus. Material e métodos: Foram revisados os prontuários de 49 usuários de MTX para alterações de provas de função hepática, ocorrência de citopenias e de pneumonites inersticiais. Foram coletados dados como tempo de uso, dose semanal de metotrexate, doença de base e que indicou a medicação e associação com outros modificadores de doença. Resultado: Cerca de 12% dos pacientes desenvolveram efeitos colaterais requerendo a retirada da droga. O efeito colateral mais comum foi alteração de transaminases. Estas alterações não dependeram de dose semanal usada ( $p=0,54$  para SGOT e  $p=0,95$  para SGPT), nem do tempo de uso (SGOT com  $p=0,59$  e SGPT com  $p=0,40$ ), mas foram mais comum em usuários de associação com sulfassalazina ( $p=0,0029$ ). Pneumonite intersticial foi vista em 4,08% dos casos sendo todos os pacientes com esta complicação portadores de artrite reumatóide. Citopenia apareceu em somente 1 paciente. Conclusão: O uso de MTX demonstrou ser seguro em pacientes com doenças reumáticas.

**DESCRITORES** - Metotrexate, Artrite Reumatoide, Lupus.

### INTRODUÇÃO

O metotrexate (MTX) é prescrito na reumatologia para tratamento de várias entidades inflamatórias e auto-imunes. Esta droga é considerada o elemento padrão-ouro no tratamento da artrite reumatóide do adulto além de ser usada em casos de lesões cutâneas, artrites e serosites do lúpus eritematoso sistêmico, nas manifestações articulares das espondiloartropatias soronegativas e da artrite reumatóide juvenil e nas miosites <sup>(1)</sup>.

O MTX é um antagonista do ácido fólico que interfere com a síntese da timidina e, consequentemente, com a síntese do DNA. Desta maneira, promove a morte de células que se proliferam muito rápido. Isto o torna, também, uma droga bastante imunodepressora, só que este efeito é sutil no caso

de seu uso em artrite reumatóide, uma vez que a dosagem utilizada para tratamento desta patologia é bem baixa <sup>(2)</sup>. Todavia, acredita-se que seu efeito em artrite reumatóide não se deva às suas propriedades antiproliferativas e, sim, aos seus efeitos inibidores em mediadores da inflamação e de inibição de trânsito de leucócitos. Esta última propriedade aparece porque esta droga promove a liberação de adenosina que é uma substância sabidamente inibidora da migração dos leucócitos <sup>(2)</sup>.

O uso deste medicamento é cerceado pelos seus efeitos colaterais os quais são vistos principalmente em fígado (causando fibrose hepática), pulmão (trazendo pneumonite intersticial), sangue (pancitopenia), úlceras orais etc... Veja no Quadro 1, os principais.

QUADRO 1. PRINCIPAIS EFEITOS COLATERAIS DO METOTREXATE (2).

Hepatotoxicidade	Citopenias
Intolerância gastrointestinal	Estomatites
Pneumonite	Infecções
Teratogênese	Oligospermia
Alopecia	Nodulose acelerada
Cefaleia	Rashes cutâneos etc..

Desta maneira, todo paciente em uso deste medicamento deve ser vigiado cuidadosamente no sentido de prevenir tais efeitos colaterais. Hemograma, estudo da função hepática e radiografias de tórax devem ser realizados periodicamente; o uso em pacientes com função renal prejudicada ou em usuários de álcool deve ser abolido, assim como uma triagem prévia para infecções por vírus B e C da hepatite deve ser realizada (2). O uso concomitante de ácido fólico ajuda a prevenir seus efeitos colaterais sem interferência com a sua atividade farmacológica (3,4).

Entretanto, muitas reações adversas ocorrem a despeito de todos os cuidados para evitá-las. No sentido de conhecer a prevalência de tais alterações em nosso meio foi realizado o presente estudo.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados os prontuários de pacientes com artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico em uso de metotrexate (MTX) que compareceram ao ambulatório de Reumatologia do HUEC durante 2 anos. Foram coletados dados referentes a idade e sexo do paciente, tempo de uso, dose do medicamento, alterações transaminases, ocorrência de pneumonite intersticial e alterações de hemograma. O serviço de Reumatologia do HUEC adota o uso de MTX semanal em doses de 7,5 a 25 mg/semana, sempre acompanhado de uso diário de ácido fólico e tem como rotina a realização de provas de função hepática e hemograma completo a cada 6-8 semanas. Radiografias de tórax são realizadas em casos nos quais o paciente apresenta queixas de dispnéia, tosse seca persistente ou aparecimento de estertores à ausculta pulmonar. Pesquisas de hepatites B e C são feitas antes da introdução do medicamento assim como todo paciente é advertido para manter abstenção de álcool.

De todos os resultados constantes nos prontuários foram anotados os maiores valores de SGOT e SGPT assim como o número de vezes em que estas enzimas tiveram níveis anormais. No que se refere ao hemograma foram considerados os menores valores de hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas. Os dados obtidos foram estudados por tabelas de frequência e contingência, execução dos testes de Fisher e qui-quadrado e correlação de Spearman com auxílio do software Graph Pad Prism, sendo adotado o nível de significância de 5%

## RESULTADOS

Foram estudados 49 pacientes usuários de MTX em pulso semanal nas reumáticas: destes 5 eram homens e 44 eram mulheres, 7 tinham lúpus e 42 tinham AR.

A idade do paciente variou entre 16 a 81 anos com média de 49,9 anos  $\pm$  13,9 anos. O tempo de uso do medicamento variou entre 1 e 140 meses com média de 39,02  $\pm$  27,93 meses. A dose utilizada variou entre 7,5 a 22,5 mg/semana com média de 14,4  $\pm$  5,006 mg/semana.

Nestes 49 pacientes existiam 35 casos de terapia combinada de MTX com cloroquina, 6 casos de associação de MTX com sulfassalazina e 4 casos de associação de MTX com leflunomide. Em cerca de 7 pacientes foi feita a terapia tríplice de MTX, cloroquina e sulfassalazina e/ou leflunomide. Esta combinação continha leflunomide em 4 casos e sulfassalazina em outros 4 casos.

Destes, 6 pacientes (12,2%) tiveram que remover a droga por efeitos colaterais; uma por náuseas e vômitos com apenas um mês de uso, dois por alterações de função hepática e dois por pneumonite e um por leucopenia.

### Estudo das alterações de transaminases:

Os valores máximos de SGOT oscilaram entre 11UI e 119 UI com média de 37,5  $\pm$  16,84; os valores máximos de SGPT ficaram entre 9 e 150 UI com média de 43,25  $\pm$  27,38 UI

Cerca de 2 pacientes tiveram 3 dosagens alteradas, 7 tiveram duas dosagens alteradas e 9 pacientes tiveram uma dosagem alterada. Destes, só 1 paciente necessitou retirada do medicamento por alterações mantidas de provas de função hepática. Os demais retornaram ao normal apesar da continuidade do medicamento.

Estudando-se a correlação entre valores de SGOT e dosagem de MTX observou-se que não existe correlação entre dose e valor desta enzima ( $p=0,54$ ). Também não se encontrou correlação entre dose de MTX e valores de SGPT ( $p=0,95$ ). A correlação de alterações enzimáticas com tempo de uso de MTX não foi significativo para a SGOT ( $p=0,59$ ) nem SGPT ( $p=0,40$ ).

Estudando-se a possível associação entre ocorrência de hepatotoxicidade com uso de drogas concomitantes encontramos que esta não acontece com associação de MTX e cloroquina ( $p=0,70$ ), leflunomide (0,56) e terapia tríplice (0,10%). Todavia a associação com sulfassalazina foi positiva ( $p=0,0029$ ). O estudo da hepatotoxicidade na terapia tríplice conforme o tipo de associação usada (se com sulfassalazina ou com leflunomide) não foi possível pelo pequeno número de casos da amostra.

### *Estudo de pneumonite e alterações de hemograma*

Em dois pacientes houve aparecimento de pneumonite traduzida por achados de imagens (RX e tomografia computadorizada) ou seja em 4,08% dos casos.

Os dois pacientes eram de AR. Apenas um paciente - com LES- suspendeu o medicamento por causa de leucopenia. Em nenhum caso foi observado anemia e/ou plaquetopenia. Nenhuma paciente apresentou MCV acima de 100 µl.

## DISCUSSÃO

Apesar da excelente resposta de muitas doenças reumáticas ao MTX, o seu uso é sempre cerceado pelo medo de seus efeitos colaterais. A hepatotoxicidade é, sem dúvida, um dos efeitos colaterais mais temidos. Até algum tempo atrás era recomendada a biópsia hepática de rotina em pacientes submetidos a uma dose cumulativa alta (em torno de 1,5 a 6 gramas conforme o autor) <sup>(5,6)</sup> o que, com o uso mais frequente e melhor conhecimento do comportamento destes efeitos colaterais acabou caindo em desuso. Todavia é fundamental que determinados cuidados sejam tomados com o uso do medicamento, tais como <sup>(7,8)</sup>:

a) evitar o seu uso em pacientes que usam álcool, diabéticos e obesos que são pessoas com possibilidade esteatose hepática;

b) realizar uma triagem de rotina para hepatite B e C evitando este medicamento naqueles com essas infecções;

c) evitar o uso deste medicamento em pacientes com insuficiência renal. O rim é a sua principal via de excreção.

Outros cuidados, no sentido de evitar outras formas de efeitos colaterais (não só a hepatotoxicidade) são:

(a) abolir o uso concomitante de trimetropim-sulfametoxazol (que é, também uma droga antifólica) <sup>(1)</sup>;

(b) associar uso concomitante de ácido fólico <sup>(4)</sup>.

Um paciente em uso de MTX deve ser acompanhado periodicamente com hemograma completo e provas de função hepática. Segundo o Colégio Americano de Reumatologia estas provas de função hepática devem ser feitas a cada 4-8 semanas. Se um paciente apresentar elevação de transaminases em 6 de 12 determinações anuais ou em 5 de 9 determinações anuais (dependendo do intervalo de acompanhamento escolhido) a droga deverá ser suspensa ou o paciente deverá ser submetido à biópsia de fígado <sup>(9)</sup>.

Já a ocorrência de citopenias está diretamente ligada à atividade antifólica deste medicamento e tende a reverter com uso de ácido fólico.

O aparecimento de pneumonites parece ser muito mais comum em pacientes que têm artrite reumatoide. Como a própria artrite reumatoide pode causar este quadro clínico especula-se se isto seria um fator predisponente para ocorrência desta complicação <sup>(10)</sup>.

O presente estudo mostra que, com os devidos cuidados, o uso de MTX em doses baixas para tratamento de doenças reumáticas é muito bem tolerado. Só 12% dos usuários desenvolveram efeitos colaterais que levaram à suspensão do medicamento. A alteração mais comum foi aumento de transaminases a qual não dependeu nem do tempo de uso nem da dose utilizada. Pneumonite foi vista só em 4% dos pacientes (os quais tinham AR) e leucopenia foi vista só em 2% (ou seja, em 1 paciente e este tinha LES- o que pode ter sido confundido com a manifestação da própria doença). Megaloblastose não foi observada.

Associação de hepatotoxicidade com usuários de terapia tríplice associada a sulfassalazina alerta para o fato de que, quando esta combinação é usada o acompanhamento das provas de função hepática deve ser mais cuidadoso.

---

Silva MBG, Lerner S, Borges CRO, Cardoso CEP, Caron CR, Skare TL, Sobral ACL, Rossi PRF, Bartolomei IJP, Graf J. Profile Safe Use Of Methotrexate For Treatment Of Rheumatic Disease. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2):38-41.

**ABSTRACT** - Objective: To verify the prevalence of collateral side effects in rheumatoid arthritis and lupus MTX treated patients. Material and methods: We reviewed 49 charts of MTX users for hepatic dysfunction, cytopenias and interstitial pneumonitis occurrence. Data from treatment duration, weekly used doses, associations with other disease modifying agents and disease that indicated the treatment were also collected. Results: It was found that there were side effects that precluded further drug use in 12% of patients. The commonest was raised transaminases. This side effect wasn't associated with weekly MTX dose (p=0.54 for SGOT and p=0.95 for SGPT), neither with treatment time (SGOT with p=0.59 and SGPT with p=0.40). A relationship of raised transaminases and use of associated sulfasalazine was found (p=0.0029). Interstitial pneumonitis was seen in 4.08% of patients being all of them rheumatoid arthritis patients. Cytopenia appeared in just one patient. Conclusion: The MTX use was found to be safe in rheumatic diseases patients.

**KEYWORDS** - Methotrexate, Rheumatoid Arthritis, Lupus.

---

## REFERÊNCIAS

1. Furst DE. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases *J Rheumatol* 1997; 36:1196-204
2. Imboden JB. Methotrexate. In Imboden J, Hellmann Db, Stone JH. Current rheumatology diagnosis and treatment. Mc Graw Hill, New York, 2004, p.428-30.
3. Strober BE, Menom K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(4):652-9.
4. Horning N, Ellinggsen T, Steengaard-Pedersen K, Poulsen JH. Folate, homocysteine, and cobalamin status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate, and the effect of low dose folic acid supplement. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2374-81.
5. Hassan, W. Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. Conflict between guidelines for rheumatologists and dermatologists. *Ann Rheum Dis* 1996; 55 (5):273-5.
6. Hardin, JG Jr Rheumatoid arthritis Therapy: the slow acting agents. *Hosp Pract* 1989 Jun 15;24(6):163-8, 170, 173-8.
7. Pavy S, Cosntantin A, Pham T, Gosses L, MAillefert JF, CATagruel A, Combe B, Flipo RM, GOupille P, Le Loet X, MAriette X, Puechel X, Schaeyerbeke T, Sibila J, Tebib J, Wendling D, Dougados M. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006; 73(4) :388-95.
8. Arnold M, Schrieber L, Brooks P Immunosuppressive drugs and corticosteroids in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1988; 36(3):340-63.
9. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW, Willkens RF, Furst DE, Willians HJ, Dent PB, Weinblatt ME. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1994; 37(3):316-28
10. Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:143-7