

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
ESPECIALIZAÇÃO EM REUMATOLOGIA**

SCHEILA FRITSCH

METOTREXATO E "TRANSAMINITE": PERIGO REAL?

CURITIBA

2012

SCHEILA FRITSCH

METOTREXATO E "TRANSAMINITE": PERIGO REAL?

Monografia de Conclusão da Especialização em Reumatologia
da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Eduardo dos Santos Paiva

CURITIBA

2012

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	5
3. MATERIAL E MÉTODOS	6
4. RESULTADOS	7
5. DISCUSSÃO	9
6. CONCLUSÃO	12
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13

RESUMO

Apesar das modernas terapias biológicas para a artrite reumatóide (AR), o metotrexato (MTX) continua sendo a droga de escolha para o tratamento inicial desta doença. O conhecimento sobre incidência e gravidade de hepatotoxicidade por MTX em pacientes com AR é importante para o manejo seguro destes pacientes. Isto é conseguido através da dosagem seriada de transaminases, cujo aumento transitório é comumente referido como “transaminite”. Objetivo: Estimar a incidência deste efeito colateral nos pacientes com artrite reumatóide atendidos no período de 2005 a 2010 no Hospital de Clínicas de Curitiba, hospital universitário da Universidade Federal do Paraná, e possíveis fatores associados a esta toxicidade. Métodos: Estudo retrospectivo através de revisão de prontuários. Resultados: Dentre 256 pacientes usuários de MTX, houve 78 casos de transaminite (prevalência de 30,5%). Em relação a possíveis fatores associados à ocorrência de hepatotoxicidade, não houve relação entre transaminite e idade, DM, tabagismo, positividade do fator reumatóide, via de administração do MTX, uso de corticosteroides, outros DMARDs (inclusive leflunomida), biológicos, etilismo ou contato com hepatite B ou C. Houve associação entre transaminite e uso crônico de anti-inflamatórios não hormonais e tendência de maior ocorrência de transaminite entre tireoidopatas. Conclusões: Este estudo suporta o perfil de segurança favorável para metotrexato na AR, mesmo em combinação com leflunomida. Pacientes que merecem maior atenção quanto à hepatotoxicidade são aqueles em uso crônico de AINES.

1. INTRODUÇÃO

Apesar das modernas e inovadoras terapias biológicas para o tratamento da artrite reumatóide (AR), o metotrexato (MTX) continua sendo a droga modificadora de doença (DMARD) de escolha no tratamento inicial destes pacientes, pela eficácia bem estabelecida e custo. Apesar de considerada uma droga segura, há o risco de indução de hepatotoxicidade, que é multifatorial. Por isso, existe a recomendação de dosagens seriadas de transaminases em pacientes que usam MTX.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é estimar a incidência de transaminite (aumento de alanina e aspartato aminotransferases, ALT e AST respectivamente, acima do limite superior da normalidade – LSN) em pacientes com AR tratados com MTX no ambulatório de AR do Hospital de Clínicas da UFPR, no período de janeiro de 2005 a março de 2010, e identificar possíveis fatores associados. A relevância deste conhecimento está na segurança do manejo destes pacientes neste e em outros serviços.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado estudo retrospectivo, com revisão de prontuários de 257 pacientes do ambulatório de AR atendidos entre janeiro de 2005 a março de 2010. Foram pesquisados dados demográficos (data de nascimento, sexo), informações sobre a doença (data do diagnóstico, presença de FR), comorbidades (diabetes mellitus - DM, hipotireoidismo, tabagismo/ etilismo, sorologia para hepatites B e C), dados sobre tratamento (uso de MTX: via, data de início/término, dose média utilizada; uso de outros DMARDs e respectivas datas de início e término, dose média de corticóide utilizada, uso crônico de anti-inflamatórios não hormonais - AINES). Naqueles pacientes com pelo menos uma alteração dos níveis de AST ou ALT, informações sobre a data da ocorrência da transaminite, nível de transaminases, duração do episódio até normalização e recorrência foram analisadas.

Os dados foram submetidos à análise estatística utilizando o software JMP 7. Para dados paramétricos foi utilizado o teste de Fischer para proporções, e para comparações de médias os testes de ANOVA, substituído para Kruskal-Wallis para dados não paramétricos.

4. RESULTADOS

Foram analisados 257 casos de pacientes com AR acompanhados no ambulatório de Reumatologia do HC-UFPR. O sexo feminino foi mais freqüente (211/257), e a idade média foi de 54,4 anos, sem diferença entre homens e mulheres. A idade ao diagnóstico de AR também não diferiu (média 41,8 anos). O tempo médio de diagnóstico foi de 12,5 anos, com maior tempo de doença em mulheres ($p=0,012$). A prevalência de fator reumatóide positivo foi de 75,2%, sem diferença entre os sexos. Quanto às comorbidades, 12,1% dos pacientes analisados tinham DM, sendo a maioria mulheres (11,28% vs 0,78%, $p=0,0009$). A minoria tinha história de etilismo (3,5%), mas uma parcela significativamente maior tinha tabagismo atual ou prévio (34,6%).

Quanto ao uso de medicações, noventa por cento dos pacientes usava anti-inflamatórios não hormonais e 95,3% usavam corticosteróides. Com exceção de um paciente, 99,6% (256/257) dos casos analisados usavam MTX, sendo a maioria por via oral (90,7%). A dose média de MTX foi de 10-20 mg/semana em 84% casos, sendo que apenas 3% usava doses maiores que 20mg/semana. Pacientes em uso de leflunomida (LFN) eram 40,1% (104/257) e destes, a maioria usava a combinação MTX+LFN (102/257, 39,7% do total de pacientes). Em relação aos outros DMARD's, 50,2% dos pacientes usavam antimaláricos, 3,1% usavam sulfassalazina, e 14,5% usava agentes biológicos (2,7% infliximab, 2% etanercept, 2% adalimumab, 1,6% abatacept, 0,4% rituximab e 0,4% tocilizumab). Quase um quinto (19,5%) usavam combinação destes DMARD's.

Dentre 256 pacientes usuários de MTX, houve 78 casos de transaminite (prevalência de 30,5%). Nos 78 casos de transaminites, não houve diferença quanto ao uso de MTX com ou sem LFN: 42 casos ocorreram em usuários de MTX sem LFN ($n=154$) e 36 casos ocorreram em pacientes com combinação MTX+LFN ($n=102$) ($p=0,34$). Em relação ao grau de aumento de transaminases, a maioria dos pacientes com transaminite (62/78) teve aumento leve (menor que três vezes o limite superior da normalidade), não sendo necessária a descontinuação do tratamento. Além disso, a maioria dos casos de transaminite (55/78) foi auto-limitada (resolução em menos de três meses), e o episódio não se repetiu (53/78). Portanto, dentre os pacientes com transaminite, a maioria foi leve, transitória e não recorrente.

Em relação a possíveis fatores associados à ocorrência de hepatotoxicidade, não houve relação entre transaminite e idade, DM, tabagismo, positividade do fator reumatóide, via de administração do

MTX, uso de corticosteróides, outros DMARD's ou de biológicos. Também não houve relação com consumo de álcool, mas apenas 10 pacientes eram categorizados como tal (dois no grupo que fez transaminite, oito no grupo sem transaminite). Houve uma associação entre transaminite e uso crônico de anti-inflamatórios não hormonais (AINES): 30,1% dos pacientes em uso crônico de AINES fizeram transaminite, e nenhum o fez no grupo que não usava AINES cronicamente ($p < 0,0001$). Houve uma tendência de maior ocorrência de transaminite entre tireoidopatas ($p = 0,09$). Dos 257 pacientes, em apenas 127 foram testadas as sorologias para hepatite B e C. Destes, 12,6% tiveram contato com hepatite B e 6,3% tiveram sorologia positiva para hepatite C. Não houve relação entre presença destes vírus e ocorrência de transaminite.

5. DISCUSSÃO

Apesar da eficácia da terapia anti-TNF para o tratamento da AR, os DMARD's não biológicos ainda são as drogas mais prescritas para o tratamento destes pacientes. O metotrexato é o tratamento de escolha pela sua eficácia clínico-radiológica e relativo baixo custo, e por isso seus efeitos colaterais devem ser muito bem conhecidos em cada centro. A hepatotoxicidade é o segundo efeito adverso mais comum desta droga, ⁽¹⁾ superada apenas pelos efeitos gastrintestinais. Por isso, há recomendações de monitorização dos níveis séricos de transaminases. No grupo de monoterapia com MTX (sem nenhum outro DMARD), encontramos incidência de 23% (12/52) de transaminite, comparável à da literatura (22% em Curtis et al; 20,2% em Salliot; 16,3% em Emery; 12% em Bird et al). ^(2,1,3,4) A incidência de transaminite no grupo total de pacientes foi de 30,5%, também comparável à encontrada na literatura: Curtis et al encontraram incidência de 31% numa coorte de pacientes com AR ou APs com terapia MTX+LFN. ⁽²⁾

Existe preocupação na associação de MTX e LFN no tratamento da AR, visto que ambas as drogas tem potencial hepatotoxicidade. Emery et al encontraram taxas de transaminite três vezes maior no grupo MTX, ⁽³⁾ comparado a LFN isolada (16,3% x 5,4%). Apenas dois pacientes dos 257 aqui estudados usavam LFN isolada, e por isso não podemos considerar tão pequeno grupo para análise. Entretanto, comparando-se a taxa de ocorrência de transaminite no grupo MTX sem LFN e no grupo MTX+LFN, não houve diferença entre estes grupos (16% x 14% respectivamente) no presente estudo. Isso contraria achados de alguns autores, ^(2,5,6) os quais identificaram sinergismo na combinação MTX+LFN para a ocorrência de transaminite, especialmente quanto maior a dose de MTX. ⁽²⁾ No entanto, Bird et al também encontraram transaminite em 14% dos pacientes usando a combinação, sem diferença em relação ao grupo de pacientes com terapia isolada com cada uma dessas drogas. ⁽⁴⁾

Os fatores tradicionalmente associados a esta toxicidade são o IMC elevado, uso diário de álcool, AINES, história prévia de disfunção hepática e o uso combinado com outros DMARD's. ⁽²⁾ A falta de suplementação com ácido fólico também foi implicada, mas Curtis et al não encontraram efeito protetor desta vitamina. No presente estudo, o uso de álcool não esteve associado à ocorrência de transaminite, porém o grupo usuário de álcool foi muito pequeno, podendo haver um viés de detecção. O mesmo pode ter ocorrido em relação ao contato com hepatite B e C (poucos pacientes triados com sorologia para estes vírus). Também não houve, no grupo estudado, associação do uso de outros DMARDS (SSZ, AZA, antimaláricos, biológicos) com hepatotoxicidade. O fator que mais se correlacionou com a hepatotoxicidade foi o uso crônico de AINES. Como não há regulamentação para o uso destes medicamentos no Brasil e a maioria dos pacientes com AR usa AINES na prática clínica, este deve ser um foco de atenção especial na rotina do reumatologista. Houve tendência de associação de transaminite com tireoidopatia. Apesar de estatisticamente não significativo, este achado tem significância clínica devido a alta prevalência de hipotireoidismo em pacientes com AR.

Dentre os pacientes com transaminite no presente estudo, a maioria foi leve (no presente estudo, definiu-se como menor que 3 vezes o LSN), o que é condizente com o encontrado na literatura. ^(1,2,3,4) Apesar de não avaliado neste estudo, as taxas de descontinuação do MTX devido hepatotoxicidade são muito pequenas (3,7% em Salliot). ⁽¹⁾ Por isso, apesar da definição de "transaminite leve" ser arbitrária e variar entre os autores, em termos práticos isso implica na possibilidade de continuidade do tratamento.

Além de leves, as transaminites associadas ao MTX neste estudo foram, em grande parte, transitórias (resolução no prazo máximo de 3 meses) e não recorrentes (menos de 2 episódios durante o período de acompanhamento). Este achado é compatível com dados de outros autores. ⁽²⁾ Por isso, apesar de não dispormos de dados anatomopatológicos no nosso grupo de pacientes, acreditamos que o

risco-benefício da biópsia hepática é muito alto na maioria dos casos. Entretanto, em casos persistentes, apesar de comumente assintomáticos, há correlação com achados histológicos de fibrose hepática. ⁽²⁾

6. CONCLUSÃO

Este estudo suporta o perfil de segurança favorável do metotrexato na AR, mesmo em combinação com leflunomida. Pacientes que merecem maior atenção quanto à hepatotoxicidade são aqueles em uso crônico de AINES. No futuro, uma possível ferramenta para identificar preditores de resposta e, principalmente, de segurança, é determinar o perfil farmacogenético individual. Polimorfismos de nucleotídeos de genes codificadores de enzimas da via do folato já foram identificados,⁽⁷⁾ mas ainda não foram incorporados à prática clínica.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S, Greenberg JD, Kavanaugh A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with Rheumatoid Arthritis or Psoriatic Arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 43-47.
2. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate monotherapy versus methotrexate combination with non-biological DMARD in Rheumatoid Arthritis: a systematic review and metanalysis. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 1105-12.
3. Salliot C, Heijde D. Long term safety of methotrexate monotherapy in patients with Rheumatoid Arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 1100-1104.
4. Wessels JAM, Vries-Bouwstra JK, Heijmans BT, Slagboom PE, Goekoop-Ruiterman YPM, Allaart CF et al. Efficacy and toxicity of methotrexate in early Rheumatoid Arthritis are associated with single nucleotide polymorphisms in genes coding for folate pathway enzymes. *Arthritis and Rheum* 2006; 54 (4): 1087-1095.
5. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*, 2000; 39: 655-665.
6. Bird P, Griffiths H. Multi-centre, cross-sectional, observational study of the safety of methotrexate and leflunomide in combination in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. the SMILE study. *Arthritis Rheum* 2010;62 Suppl 10 :319
7. Singer O, Gibofsky A. Methotrexate versus leflunomide in rheumatoid arthritis: what is new in 2011? *Current Opinion in Rheumatology*, 2011; 23(3):288-92.