

JORGE AUGUSTO NUNES RODRIGUES ALVES

**AVALIAÇÃO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS NA ARTRITE
REUMATÓIDE COM A TERAPIA DE COMBINAÇÃO ME-
TOTREXATO E LEFLUNOMIDA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2009**

JORGE AUGUSTO NUNES RODRIGUES ALVES

**AVALIAÇÃO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS NA ARTRITE
REUMATÓIDE COM A TERAPIA DE COMBINAÇÃO ME-
TOTREXATO E LEFLUNOMIDA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Rogério Moritz

Orientador: Prof. Dr. Edelson Flavio Morato

Co-orientador: Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2009

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho á minha família, em especial meus pais Adão e Marly que se empenharam em me ensinar valores, princípios e honra – qualidades tais, que um homem desapercebido delas não tem valor, vive a mercê das conveniências. Agradeço pelo carinho, por dedicar anos valiosos de suas vidas, pelo esforço brutal a que se submetem a fim de proporcionar a formação dos filhos.

Dedico de forma tão especial e com a mesma intensidade aos meus avós Sebastião e Augusta que me tem com o mesmo cuidado e carinho que tem a um filho, e reciprocamente eu os respeito e os amo como a meus pais.

Dedico a toda minha família, em especial ao padrinho, Tio Fábio – pessoa de coração nobre - e à casa do Tio Ramiro, onde há anos passo as festas de Natal, onde percebo-me vivo de fato, e onde sou recebido com grande alegria e carinho.

Dedico a meu grande amigo Rafael Capelari, brilhante agrônomo, amigo inquestionável e leal; companheiro que a cada encontro encontro os princípios mais nobres de um ser humano.

AGRADECIMENTOS

Agradeço às minhas irmãs Fabiana, Ana Paula e Leilane pelo companheirismo e pela alegria que sinto em vossa companhia. Às minhas sobrinhas Yasmin e Isadora que, a despeito da idade, são capazes de me fortalecer e me fazer resistir às adversidades, ao sono e ao cansaço.

Agradeço à tia Fabiane que me recebeu em sua casa como a um irmão num período decisivo de minha vida.

Agradeço de forma especial ao Tio Sebastião com quem, pela primeira vez, tive contato com a arte de exercer Medicina.

Agradeço á minha namorada Natálie Zerwes pela amizade desde o início da faculdade, pelo estímulo, pela preciosa e determinante ajuda à execução desse trabalho, mesmo vivendo um período tão denso e atarefado.

Agradeço aos meus amigos, em especial ao Tiago Stefanon, pelo companheirismo diário, pelo incentivo e pela ajuda direta na confecção e formatação desse trabalho.

Agradeço aos meus orientadores,

Dr. Edelson, exemplo de professor e dedicação ao ensino

Dr. Ivânio por ter aceitado me orientar nessa tarefa, atitude que me permitiu acompanhar e estudar, com mais profundidade, a Reumatologia – uma das áreas mais fascinantes da Medicina Interna.

RESUMO

Objetivo: Verificar a frequência de alteração das enzimas hepáticas em pacientes portadores de Artrite Reumatóide (AR) relacionando-a à terapia com Metotrexato ou Metotrexato e Leflunomida, a fim de comparar, com a terapia tradicional, a segurança do ponto de vista hepático da associação.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional, analítico e prospectivo. Dos 97 pacientes elegíveis, após a aplicação dos critérios de exclusão, a amostra constituiu-se de 71 pacientes com diagnóstico de AR de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia (ACR). Os pacientes foram entrevistados, distribuídos em dois grupos conforme a terapia instituída, e tiveram seus prontuários analisados, quanto às alterações laboratoriais de AST/ALT, desde o início da terapia. Foi considerado como evidência de injúria hepática níveis de AST ou ALT maior ou igual a duas vezes a referência laboratorial.

Resultados: Os dois grupos foram comparados quanto às características populacionais (idade, sexo e etnia) e observou-se equivalência dos grupos quanto a essas variáveis. Os grupos foram então comparados quanto à incidência de elevação AST/ALT e exposição às DMCD. Os pacientes em monoterapia com MTX apresentaram 11,5% de alteração das enzimas hepáticas, já os pacientes tratados com a associação MTX+LFN apresentaram 11,1%. Não houve diferença estatística, no que tange a alteração das enzimas hepáticas, entre o grupo tratado com MTX e o grupo tratado com MTX+LFN.

Conclusão: A associação de MTX+LFN não apresentou aumento do risco hepático em relação à monoterapia com MTX.

Palavras-chave: Artrite Reumatóide, Metotrexato, Leflunomida, Alteração Enzimas Hepáticas.

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of alteration of liver enzymes in patients with Rheumatoid Arthritis (RA) linking it to therapy with methotrexate or methotrexate and leflunomide in comparison with traditional therapy, and safety in respect of liver damage.

Methods: This is an observational, analytical and prospective study. Of the 97 eligible patients, after application the exclusion criteria, the sample consisted of 71 patients diagnosed with RA according to ACR. Patients were interviewed, divided into two groups according to therapy established, and had their medical charts analyzed about the findings of AST / ALT, since the beginning of therapy. Was considered as evidence of hepatic injury levels of AST or ALT greater than or equal to two times the laboratory reference.

Results: The two groups were compared on the characteristics population (age, sex and ethnicity) and then equivalence of groups was compared on these variables. The groups were compared for the incidence of high AST / ALT and exposure to DMCD. Patients in monotherapy with MTX showed 11.5% change on liver enzymes, and patients treated with association MTX + LFN showed 11.1%. No statistical differences on variation of liver enzymes between the group treated with MTX and group treated with MTX + LFN.

Conclusion: The combination of MTX + LFN did not increase risk of liver damage compared to monotherapy with MTX.

Key-words: Rheumatoid Arthritis, Methotrexate, Leflunomide, Alteration of Liver Enzymes.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	Colégio Americano de Reumatologia
AINE	Antiinflamatórios não-esteroidais
ALT	Alanina Aminotrasferase
Anti-CCP	Anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico
AR	Artrite Reumatóide
AST	Aspartato Aminotransferase
AST/ALT	Aspartato Aminotransferase ou Alanina Aminotransferase
DMCD	Drogas modificadoras do curso da doença
FR	Fator Reumatóide
LFN	Leflunomida
MTX	Metotrexato
MTX+LFN	Metotrexato associado à Leflunomida

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vii
SUMÁRIO	viii
1.INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
2.1 Objetivo principal	4
2.2 Objetivos específicos	4
3. MÉTODOS	5
3.1 Delineamento da pesquisa	5
3.2 Local	5
3.3 Amostra	5
3.3.1 Critérios de inclusão	5
3.3.2 Critérios de exclusão	5
3.4 Procedimentos técnicos e coleta de dados	6
3.5 Análise estatística	6
3.6 Aspectos éticos	6
4. RESULTADOS	7
5. DISCUSSÃO	10
6. CONCLUSÕES	12
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
NORMAS ADOTADAS	16
ANEXOS.....	17

1. INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença auto-imune de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da cartilagem¹. A lesão histológica básica da AR, que inicia todos os eventos destrutivos articulares, é a inflamação das membranas sinoviais – tecido que reveste a porção interna das articulações diartrodiais⁵. Em geral, a AR acomete grandes e pequenas articulações em associação com manifestações sistêmicas como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Quando envolve outros órgãos, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo incapacitar os pacientes das suas atividades habituais bem como diminuir a expectativa de vida. A doença tem predomínio duas a três vezes maior no sexo feminino, e sua prevalência aumenta com a idade. Acomete 0,5 a 1% da população adulta.¹

Nos últimos 5-10 anos ficou evidente que uma intervenção precoce é crucial na prevenção do dano articular irreversível e, por conseguinte, demonstrou-se a importância do diagnóstico de AR num estágio inicial da doença².

O diagnóstico para fins de estudos clínicos, segundo o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) - critérios modificados em 1987⁴ baseia-se na associação de sinais e sintomas clínicos, achados laboratoriais e radiográficos. Dos sete critérios abaixo, pelo menos quatro devem estar presentes para o diagnóstico,

1. Rigidez matinal: rigidez articular durando pelo menos uma hora
2. Artrite de três ou mais áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico
3. Artrite de articulações das mãos (punho, interfalangeanas proximais e metacarpo-falangeanas)
4. Artrite simétrica
5. Nódulo reumatóide
6. Fator reumatóide (FR) sérico
7. Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos

Obs.: Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por pelo menos seis semanas.

No ano de 2007 a Sociedade Europeia de Reumatologia publicou *guideline* para o diagnóstico precoce de AR, no qual o anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) foi

incluído junto ao FR como marcador sorológico precoce³. O anti-CCP apresenta sensibilidade semelhante ao FR e especificidade superior. Apesar de seu maior custo, apresenta importância nos casos de dúvida diagnóstica, especialmente nos casos de FR negativo¹.

Tão logo seja estabelecido o diagnóstico de AR o tratamento deve ser instituído a fim de controlar a dor e inflamação que, por si só, podem levar o paciente a um estado de incapacidade funcional articular. Ademais, o tratamento precoce é fundamental ao controle da atividade da doença e, conseqüentemente, à prevenção da lesão articular irreversível⁴.

Atualmente, o tratamento clínico da AR envolve níveis de abordagens gerais⁵ que variam de acordo com o estágio da doença, sua atividade e gravidade⁶.

A primeira é o uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINE) para rápido controle dos sinais e sintomas inflamatórios.

Uma segunda abordagem contempla a associação ou não de baixas doses de glicocorticóides^{7,8}, que apresentam efeito antiinflamatório adjuvante aos AINE; mais ainda, há evidências recentes de que podem promover algum retardo no desenvolvimento e na progressão das erosões ósseas⁵.

A terceira abordagem consiste no uso de drogas modificadoras do curso da doença (DMCD). Até 66% dos pacientes apresentam melhora clínica devido à terapia com um desses agentes⁵. A melhora clínica é geralmente acompanhada com melhora sorológica e diminuição da atividade da doença, com declínio do FR e da proteína C reativa, bem como da velocidade de hemossedimentação⁵. As DMCD incluem a Hidroxicloroquina, Difosfato de cloroquina, Sulfasalazina, Metotrexato (MTX), Leflunomide, Azatioprina e Ciclosporina¹.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) em sua “Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide”¹ o tratamento inicial da AR segue as diretrizes do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) que considera o uso de **AINE** associado ou não ao uso de **Glicocorticóide** em baixas doses e o uso de **DMCD**. Ainda consoante ao ACR, o MTX é a DMCD de eleição para o tratamento inicial da AR haja vista a relação benefício-toxicidade favorável.

Uma vez detectada a falência terapêutica inicial, ou por ausência de resposta clínica ou pela presença de efeitos adversos, recomenda-se a troca ou combinação de DMCD.⁴

Há de ser considerada a ausência de semelhanças químicas ou farmacológicas entre as DMCD, o que permite assinalar que a ausência de resposta ou desenvolvimento de toxicidade a determinada DMCD não exclui a possibilidade de resposta a outra.⁵

Opções de associação de DMCD nos casos de resposta clínica insatisfatória, dentre as possíveis são, MTX com cloroquina, MTX com sulfasalazina ou associação das três drogas ⁹, ainda, MTX com leflunomida ¹⁰ ou MTX com ciclosporina ¹¹.

Ainda existe a possibilidade da utilização de altas doses de glicocorticóides ou ciclofosfamida na presença de manifestações extra-articulares graves.

Outra abordagem seria o uso de agentes biológicos que a despeito da resposta clínica favorável e menores efeitos colaterais, encontra sua indicação restrita a casos refratários ¹² em função, principalmente, de seu alto custo ¹³.

No que tange á terapêutica com as DMCD, de indicação quase absoluta no tratamento inicial da AR ⁴, a segurança dessas drogas é preocupação comum entre os reumatologistas ¹⁴. Estudos controlados randomizados têm documentado que o uso de MTX ou Leflunomida (LFN) são, ambos, associados ao aumento dos níveis séricos de alanina e/ou aspartato aminotransferases (AST/ALT).

O MTX é um antagonista do ácido fólico derivado da aminopterina que age ao inibir a dihidrofolato redutase, enzima obrigatória no suprimento do grupo metil para o DNA, RNA e síntese protéica ¹⁸. A droga tem sido usada para tratamento de doenças, cujo principal mecanismo patológico, calca-se na inflamação ou proliferação celular. Apesar de ter seu primeiro uso no tratamento de Artrite Psoriática em 1951 ²³, em 1985, um ensaio clínico randomizado controlado demonstrou a eficácia de baixas doses semanais de MTX em AR. ^{24,25}

A Leflunomida é um inibidor da síntese se pirimidina. Trata-se de um novo agente imunomodulador que demonstrou eficácia no tratamento de AR. ²⁶ O metabólito ativo da LFN, A77 1726, inibe a desidrogenase dihydroorotate, enzima fundamental para produção da pirimidina. ²⁷ O aumento da pirimidina é essencial para produção mitótica, acelerada de células T, que se acredita ser o passo chave na patogênese da AR.

A associação de MTX com LFN tem demonstrado benefício clínico, potência terapêutica ^{10,21} e, geralmente, é bem tolerada quanto aos efeitos adversos. A exceção é feita à alteração das enzimas hepáticas que, em alguns estudos, mostrou-se mais freqüente na terapia combinada ^{14,17}.

Frente ao exposto, o presente estudo avalia a segurança, do ponto de vista hepático, do tratamento combinado com MTX e LFN ao compará-lo, sob o mesmo ponto de vista, com MTX em terapia isolada em uma amostra de 71 pacientes com AR atendidos no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). A hepatotoxicidade é vista como evidência da elevação das transaminases.

2. OBJETIVOS

a. Geral

Analisar o nível sérico de transaminases, relacionando-o com a terapia medicamentosa instituída.

b. Específicos

- Avaliar a porcentagem de pacientes portadores de AR que sofreram aumento dos níveis séricos de AST e/ou ALT em tratamento com MTX, isoladamente, ou associado à Leflunomida, como terapia combinada.

- Comparar as alterações de AST/ALT, de acordo com a terapia empregada, e avaliar a segurança, do ponto de vista hepático, do tratamento com MTX associado com leflunomida em pacientes com AR.

3. MÉTODOS

3.1. Delineamento da pesquisa

Trata-se de estudo observacional, analítico e prospectivo.

3.2. Local

O estudo foi realizado no ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC).

3.3. Amostra

O grupo de estudo constou de 71 pacientes com diagnóstico de AR de acordo com os critérios do ACR revisados em 1987. A amostra foi constituída excluindo-se os pacientes que preenchiam os critérios de exclusão dentre cerca de 120 pacientes com diagnóstico de AR do mesmo ambulatório. Foram incluídos pacientes com idade entre 20 e 86 anos que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo I) conforme normas correntes do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Os pacientes incluídos tinham níveis de AST/ALT normais ao início do tratamento.

3.3.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos no presente estudo os pacientes com diagnóstico de AR do ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina atendidos entre a data de fevereiro de 2009 a setembro de 2009.

3.3.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os seguintes grupos de pacientes:

- 1) Aqueles com sorologia positiva para hepatites virais,
- 2) Pacientes em modalidades de tratamento com DMCD diferentes da monoterapia com MTX ou uso combinado de MTX com LFN,
- 3) Aqueles que se negaram a participar do estudo.

Foram considerados elegíveis para o estudo 97 pacientes com diagnóstico de AR segundo critérios do ACR. Foram excluídos 26 pacientes: 1 com sorologia positiva para hepatite B, 5 por não fazerem uso de metotrexato, 3 por terem tratamento com MTX associado a ou-

tras DMCD diferentes da LFN e 17 por estarem em tratamento com biológicos (associados ou não ao MTX).

3.4. Coleta de Dados

A coleta de dados seguiu os seguintes passos:

- 1.** Elaboração de protocolo pelos pesquisadores, o qual era provido de itens para averiguar dados pessoais, tempo de doença, exames laboratoriais, comorbidades, sinais sistêmicos de AR e tratamento atual (Anexo II).
- 2.** O protocolo foi preenchido através de entrevista direta ao paciente e análise do prontuário após coleta de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- 3.** O prontuário foi revisado e as medidas laboratoriais de AST/ALT foram analisadas desde o início do tratamento com MTX e MTX+LFN. A hepatotoxicidade foi definida como aumento de AST ou ALT superior a duas vezes o limite superior normal do laboratório.

3.5. Aspectos Éticos

O presente projeto foi submetido à apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina e aprovado sob o número 011/2009 em 11 de fevereiro de 2009.

3.6. Análise Estatística

Para descrever as variáveis quantitativas foram calculadas as médias e os desvios-padrão, valores mínimos, máximos e medianos. As variáveis categóricas foram descritas por meio de sua frequência absoluta (n) e relativas (%). A associação entre as variáveis foi avaliada por meio de testes de hipóteses apropriadas ao título e a escala das mesmas (exato de Fisher, qui-quadrado de Pearson e teste t de student). Foram consideradas significativas as diferenças quando valor de $p \leq 0,05$.

As análises foram realizadas através dos aplicativos Microsoft Excel e EpiInfo 6.04.

4. RESULTADOS

A amostra foi constituída de 71 pacientes. A idade variou de 20 a 85 anos com média de 55 e desvio padrão de 13,9. Quanto aos dados populacionais 9,9% dos pacientes eram do sexo masculino e 90,1% do sexo feminino. Em relação à etnia, 83,1% dos pacientes se declararam brancos, 9,9% negros e 7% pardos. As características populacionais foram explicitadas na tabela 1.

Tabela 1. Características populacionais dos pacientes diagnosticados com AR* no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, atendidos no período de fevereiro a setembro de 2009 (n=71).

	n	%
Sexo		
Masculino	7	9,9
Feminino	64	90,1
Etnia		
Branco	59	83,1
Negro	7	9,9
Pardo	5	7

* Artrite Reumatóide

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos conforme a terapia. O primeiro grupo compõe-se daqueles pacientes tratados com MTX como única DMCD, o segundo grupo foi constituído pelos pacientes tratados com MTX associado com LFN. Dos 71 pacientes, 36,6% eram pertencentes ao primeiro grupo e 63,4 pertencentes ao grupo da terapia combinada (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos pacientes em dois grupos conforme terapia.

	n	%
Grupo		
MTX*	26	36,6
MTX + LFN†	45	63,4

*Pacientes tratados em monoterapia com Metotrexato

†Pacientes tratados com Metotrexato e Leflunomida

A média da idade no primeiro grupo foi de 56,4 anos \pm 14,5, variando entre 50,6 e 62,3 com intervalo de confiança (IC) de 95% (tabela 3). No segundo grupo a média da idade foi de 54,2 anos \pm 13,6, variando de 50,1 a 58,3 com IC de 95%. O valor de p foi de 0,51, o que demonstra a equivalência dos dois grupos quanto a essa variável.

Tabela 3. Idade dos pacientes quanto ao tratamento instituído

	MTX*		MTX+LEFLUNOMIDA [†]		p [§]
	Média	DP [‡]	Média	DP [‡]	
Idade	56,4	14,5	54,2	13,6	0,51

* Metotrexato

[†]Pacientes tratados com Metotrexato e Leflunomida

[‡] Desvio padrão

[§] valor de p calculado utilizando-se o teste t de student

A tabela 4 descreve a distribuição, quanto ao sexo, nos dois grupos. Dos 26 pacientes tratados com MTX como única DMCD, 23 (88,5%) pertenciam ao sexo feminino e 3 (11,5%) ao sexo masculino. Já no segundo grupo, de um total de 45 pacientes, 41 eram do sexo feminino (91,1%) e 4 do sexo masculino (8,9). Para essa variável o p foi de 0,71, o que demonstra equivalência dos grupos quanto ao sexo.

Tabela 4. Distribuição quanto ao sexo nos grupos MTX e MTX+Leflunomida

	MTX*		MTX + LFN [†]	
	n	(%)	n	(%)
Sexo				
Feminino	23	88,50	41	91,10
Masculino	3	11,50	4	8,90

*Pacientes tratados com Metotrexato como monoterapia

[†]Pacientes tratados com Metotrexato e Leflunomida

Após a definição dos grupos e posterior comparação quanto à distribuição do sexo e idade, foi verificada a relação entre incidência de elevação AST/ALT e exposição às DMCD.

No primeiro grupo, 3 dos 26 pacientes (11,5%) tratados com MTX, e, no segundo grupo, 5 dos 45 pacientes tratados com MTX+LFN (11,1%) sofreram aumento superior a duas vezes a referência laboratorial das transaminases em algum momento da terapia (tabela 5).

Sendo o valor de p igual a 1.0 não houve diferença estatística, no que tange a alteração das enzimas hepáticas, entre o grupo tratado com MTX e o grupo tratado com MTX+LFN.

Tabela 5. Relação entre alteração de alanina/aspartato aminotransferases e uso de DMCD em pacientes com diagnóstico de AR

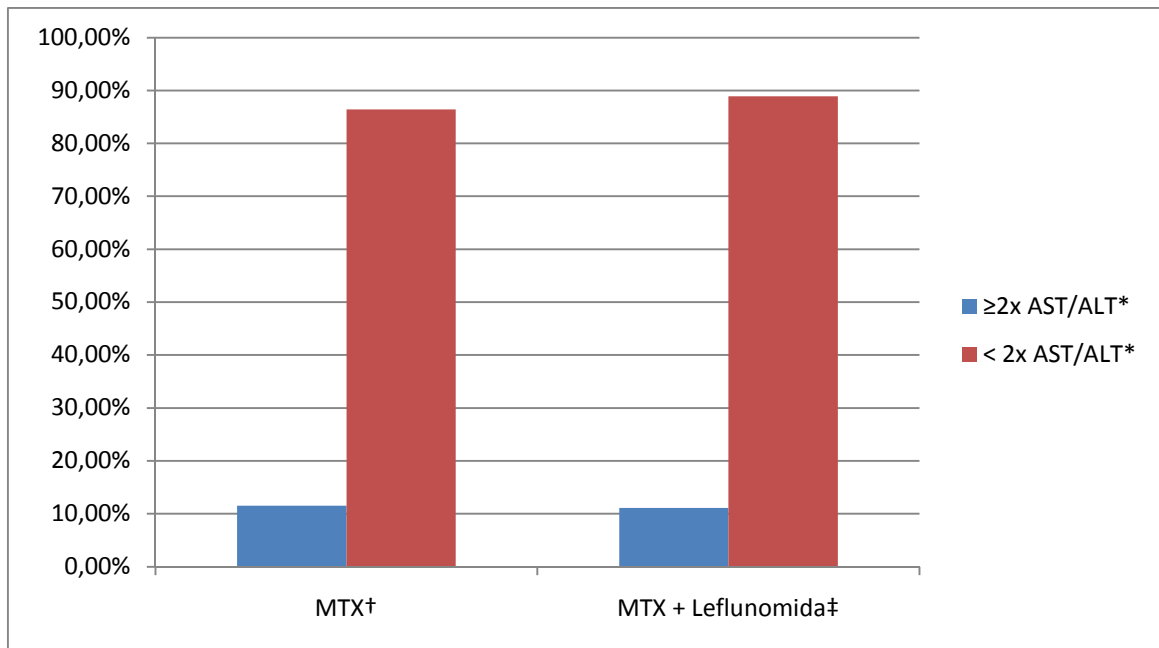
	MTX†		MTX+LFN‡	
	n	%	n	%
AST/ALT*				
< 2X normal	23	86,4	40	88,9
≥ 2X normal	3	11,5	5	11,1

*Alanina aminotransferase / Aspartato aminotransferase

†Pacientes tratados com Metotrexato em monoterapia

‡Pacientes tratados com Metotrexato e Leflunomida

A figura 1 ilustra a semelhança de alteração das enzimas hepáticas nos dois grupos.



*AST/ALT- Alanina aminotransferase/ Asparto aminotransferase; †Pacientes tratados com MTX como única DMCD; ‡Pacientes tratados com MTX e Leflunomida.

Figura 1 – Alteração das enzimas hepáticas conforme a terapia instituída.

5. DISCUSSÃO

À medida que surgem novas modalidades ou são aprovadas associações de medicamentos no tratamento de doenças crônicas como a AR, a segurança é preocupação corrente nos ambulatórios. Tal insegurança é demasiadamente aumentada quando a combinação é feita entre duas drogas que isoladamente causam o mesmo efeito colateral. À luz dessa questão nosso estudo avaliou, além do MTX, a segurança da terapia conjunta do MTX com LFN, que são consideradas, ainda em monoterapia, hepatotóxicas^{14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25}.

Com relação à terapia com MTX como única DMCD, encontramos 11,5% de hepatotoxicidade (transaminases >2X LSN). Diferente do nosso estudo, Tilling e cols.¹⁸ em 2006 encontraram 7,5%. Nesse estudo, Tilling e Cols. consideraram, como indicativo de injúria hepática, nível de transaminases superior a três vezes o nível normal, em duas ou mais ocasiões. Portanto tal diferença pode ser justificada pelo maior rigor daquele estudo em definir injúria hepática.

Ao analisar também alteração de enzimas hepáticas no uso de MTX, mas com definição de hepatotoxicidade iniciada entre 1 e 2 vezes o LSN de AST/ALT, Suzuki e Cols.¹⁷ em 1998 encontraram níveis de hepatotoxicidade de 48%; superior ao nosso achado (11,5%).

Usando a mesma evidência de injúria hepática que o nosso estudo (AST/ALT > 2X LSN), Curtis e Cols. em 2009¹⁴ encontraram somente 1% de alteração no uso isolado de MTX. Curiosamente naquele estudo, o grupo que não recebeu nenhuma droga apresentou 2% de alteração.

Outros estudos encontraram resultados semelhantes ao nosso trabalho usando a mesma definição de hepatotoxicidade (>2X LSN). Consideramos semelhante ao nosso resultado de 11,5% o resultado de Cohen e cols. em 2001¹⁵ que acharam 10% de alterações; e Salliot e cols.¹⁹ em 2009 que, em revisão sistemática de literatura, encontraram alteração em 13% dos pacientes.

Em nosso estudo não observamos diferenças estatisticamente significantes na alteração de enzimas hepáticas entre o grupo tratado com MTX e o grupo tratado com MTX+LFN, tendo, respectivamente, o primeiro grupo apresentado 11,5% de alterações e o segundo grupo 11,1%.

Kremer e Cols. em 2002²⁸ publicaram ensaio clínico, duplo cego, placebo controlado onde pacientes já em tratamento com MTX foram randomizados e, um grupo recebeu em associação leflunomida, o outro, placebo. Kremer e cols. encontraram 10% de hepatotoxicidade (AST/ALT > 2 X LSN) no grupo tratado com associação MTX+LFN, achado semelhante ao nosso 11,1%.

Alguns autores encontraram maior toxicidade hepática na associação das drogas. Curtis e Cols.¹⁴ encontraram hepatotoxicidade em 1% da população de pacientes usando MTX e em 5% daquela em tratamento com MTX e LFN. Katchamart e Cols.²¹, em revisão sistemática e meta-análise, encontraram aumento do risco de anormalidade da função hepática na associação, com Risco Relativo de 4.3 (IC 95% 2,58 a 7,15). Uma possível explicação para tal diferença consiste no fato de os estudos mencionados realizarem a análise por um tempo limitado dentro do período de tratamento. Nosso estudo teve análise iniciada no período do estudo, mas com olhar retrospectivo, à medida que analisamos os valores de AST/ALT desde o início do tratamento. Outra possível explicação, que se constitui em uma limitação do nosso estudo, reside no fato de não termos estabelecido e controlado o fator tempo de exposição das drogas.

A fim de excluir possíveis vieses, comparamos os dois grupos estudados quanto à distribuição populacional. A distribuição quanto ao sexo e idade nos diferentes grupos mostrou-se equivalente. Assim, não encontramos quaisquer diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos acerca das características demográficas.

Em relação à epidemiologia da AR, nosso estudo encontrou uma prevalência de mulheres portadoras de AR igual a nove vezes a prevalência de homens, diferente da clássica frequência três vezes maior⁵; mas semelhante à encontrada por Pereira e cols.²⁹ realizado no mesmo ambulatório.

A importância clínica do nosso trabalho calca-se no fato de que a associação de MTX com LFN não apresentou-se mais hepatotóxica que o MTX isolado – tratamento cujo manejo é dominado pelos reumatologistas. No entanto, cabe ressaltar, concordante com a literatura, que o presente estudo mostrou que ambas as drogas tem algum nível de hepatotoxicidade.

Para reforçar esses achados são necessários mais estudos sobre o assunto, haja vista a relativa escassez de trabalhos sobre o tema e a falta de padronização, nos estudos, dos níveis de AST/ALT que são considerados como evidência de injúria hepática. Tal falta de padronização dificulta sobremaneira a comparação entre os diversos estudos.

6. CONCLUSÕES

Com base na análise dos resultados, conclui-se que:

1. Não houve diferença estatisticamente significativa na alteração das enzimas hepáticas entre os pacientes tratados com MTX em terapia isolada (11,5%) e àqueles tratados com MTX associado à Leflunomida (11,1%).
2. Do ponto de vista hepático, a associação de MTX+Leflunomida parece ser tão segura quanto à terapia isolada com MTX.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bértolo MB, Brenol CV, Schainderg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM, et al.: Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide / Update on the Brazilian Consensus for the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2007 Maio-Jun;47(3):151-159.
2. Venrooij WJV, Beers JJBC, Pruijn GJM.: Anti-CCP Antibody, a Marker for the Early Detection of Rheumatoid Arthritis. *Ann. N.Y. Sci* 2008; 1143:268-285.
3. Combe B, Landewe CL, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al.: EULAR recommendations for the management of early Arthritis report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66:34-45.
4. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:328-46.
5. Harrison, *Medicina Interna*, Kasper et al., 17 edição, McGraw-Hill, 2008.
6. Albers JMC, Paimela L, Kurki P, et al.: Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:453-8.
7. Gotzsche PC, Johansen HK.: Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochane Database Syst Rvw.* 2000; 2:CD000189.
8. Moreland LW, O'Dell JR.: Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum* 2002; 46:2553-63.
9. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PH, et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications. Results of a two-year, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1164-70.
10. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al.: Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomida in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:1322-8.
11. Stein CM, Pincus T, Yocum D, Tugwell P, Wells G, Gluck O, et al.: Combination Treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks: an open-label extension study. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1843-51.
12. Criscione LG, St. Clair EW.: Tumor necrosis factor – alfa antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Current Op Rheumatol.* 2002; 14:204-11.
13. Furst DE, Breedveld FC, Burmester GER, Kalden JR, Smolen JS, Antoni CE, et al.: Update consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:2-5.

14. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S, Greenberg J, Kavanaugh A, et al. Elevated liver enzyme tests among rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients treated with methotrexate and/or leflunomida. *Ann Rheum Dis*. 2009; 1-12.
15. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomida compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum* 2001; 44(9): 1984-92.
16. Bertino J. The mechanism of action of the folate antagonists in man. *Cancer Res* 1963; 23: 1286-306.
17. Susuki Y, Uehara R, Tajima C, Noguchi A, Ide M, Ichikawa Y, Mizushima Y.: Elevation of serum hepatic aminotransferases during treatment of rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate. *Scand J Rheumatol* 1999;28:273-81.
18. Tilling L, Townsend S, David J.: Methotrexate and Hepatic Toxicity in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis. *Clin Drug Invest* 2006: 26(2):55-62.
19. 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.
20. Sanders S, Harisdangkul V.: Leflunomide for the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Autoimmunity. *The American Journal of The Medical Sciences*. 2002:323(4).
21. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C.: Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009,68.1105-1112.
22. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al.: Treatment of Active Rheumatoid Arthritis With Leflunomide Compared With Placebo and Methotrexate. *Arth Intern Med*. 1999;159:2542-2550.
23. Gubner R, August S, Ginsberg V.: Therapeutic suppression of tissue reactivity: effects of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951;221:276-82.
24. Weinblatt JE, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al.: Efficacy of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985; 312:818-22.
25. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson Jr. CO, Alarcon GS, Guttadauria M, Yarboro C, et al.: Comparison of low dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 721-30.
26. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic K, Mihajlovic D, Dordevic J, et al.: Safety and effectiveness of leflunomida in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1595-1603.
27. Cherwinski HM, Cohn RG, Cheung P, Webstr KJ, Xu YZ, Caulfield JP, et al.: The immunosuppressant leflunomida inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:1043-9.
28. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell RJ, Cush JJ, Furst DE, et al.: Concomitant Leflunomide Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Stable Doses of Methotrexate. *Annals of Internal Medicine* 2002; 137,9.

29. Pereira IA. Aterosclerose na Artrite Reumatóide e sua Associação com Auto-Imunidade Humoral. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estamos realizando um levantamento de dados de todos os pacientes com Artrite Reumatóide atendidos no ambulatório de Reumatologia deste hospital. Esta análise é fundamental para avaliação do perfil dos pacientes portadores desta doença, possibilitando melhorar o atendimento e o tratamento medicamentoso dos mesmos. Além disto, possibilita a organização e formação de banco de dados para futuras pesquisas realizadas pelo serviço.

Os dados serão coletados através da história clínica, resultado de exames e revisão do prontuário e serão preenchidos em formulários específicos. Não será realizada nenhuma intervenção terapêutica ou diagnóstica, apenas anotações do caso clínico de cada paciente. Isto significa que o seu tratamento não será modificado em nada. Apenas serão feitas anotações do seu prontuário.

Seus dados pessoais não serão revelados na pesquisa. Em caso de dúvidas estaremos a disposição para maiores explicações. Você não é obrigado a autorizar a coleta de dados se não quiser. Em caso de desistência, você poderá ligar para o telefone (48) 9143 3933 e solicitar a retirada de seus dados de nossa pesquisa.

Eu, _____, número de identidade _____ autorizo a equipe de pesquisadores deste projeto a utilizar as informações contidas em meu prontuário para relato de caso clínico/ trabalho científico e publicação subsequente em congresso ou revista.

Declaro que recebi orientações do médico/acadêmico _____ quanto a metodologia do trabalho, relato, publicação e sigilo de dados.

Dr Ivânio Alves Pereira
Pesquisador Responsável

Natálie Zerwes
Pesquisadora principal

Jorge Augusto N. R. Alves
Pesquisador principal

Renata Silva Almeida Santos
Pesquisadora principal

Paciente / Responsável: _____

Assinatura : _____
Florianópolis, _____ de _____ de _____

ANEXO II

PROTOCOLO DE ARTRITE REUMATÓIDE

Nome:	Idade:	No. prontuário:
Cor:	Sexo:	

Peso:**ICC** ()**Altura:****Valvopatia** () qual ()**IMC:****Dislipidemia** ()**Circunferência abdominal:****Hepatopatia:** cirrose () esteatose () hepatite ()**Tabagismo:** sim () não () prévio sim/não-**Pulmão:** bronquiectasia () asma () envolv. pulmonar intersticial () pleurite() pericardite()**História familiar de doença cardiovascular*:****Rim:** proteinúria () insuf. renal () hematúria ()**Sim :** () **Não:****Neoplasia sólida** () qual:

*Serão considerados como tendo história familiar positiva aqueles pacientes com presença de história de IAM ou AVC em parentes de primeiro grau com idade menor de 55 anos (sexo masculino) ou abaixo de 65 anos (mulheres).

Linfoma () qual:**Nódulo reumatóide** ()**Síndrome de Sjogren** ()**Vasculite reumatóide** ()**Idade de início da AR:****Tratamento atual:**
Dose de corticóide:**Tempo de doença:****Fator Reumatóide:**

AINH: sim () não ()

VHS:

Metotrexate () - dose: prévio sim/não-

PCR:

Leflunomida: sim () não () prévio sim/não-

DAS 28: Sulfassalassina: sim () não () prévio sim/não-

HT: Cloroquina ou hidroxicloroquina: sim () não ()
prévio sim/não-

Plaquetas: Anti-TNF: sim () não () prévio sim/não-

Colesterol Total: Etanercepte: sim () não () prévio sim/não-

HDL: Adalimumabe: sim () não () prévio sim/não-

LDL: Infliximabe: sim () não () prévio sim/não-

Triglicérides: Numero de ampolas de infliximabe por infusão:
2 () 3 () 4 ()

AST (3 dosagens no ano):

ALT (3 dosagens no ano):

GamaGT :

HBSAG:

Anti-HCV:

HAS () Arritmia () DM ()

Hipotireoidismo () Síndrome metabólico()

Doença Coronariana () Angioplastia ()

IAM prévio () Cirurgia revascularização()