



Otimização do tratamento com metotrexato para a artrite reumatoide

Um guia prático para profissionais de saúde

Peter C. Taylor — Alejandro Balsa Criado — Anne-Barbara Mongey
Jerome Avouac — Hubert Marotte — Rüdiger B. Müller
Mária Filková



Springer Healthcare Communications

Autores



Peter C. Taylor, MA, BM, BCh, PhD, FRCP, FRCPE

Professor Catedrático Norman Collison de Ciências Musculoesqueléticas do Centro de Pesquisa Botnar, NDORMS, Universidade de Oxford, Windmill Road, Oxford, OX3 7LD, Reino Unido



Alejandro Balsa Criado, MD

Unidade de Reumatologia, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación Sanitaria – IdiPAZ, Universidad Autónoma de Madrid, 28046 Madrid, Espanha



Anne-Barbara Monge, MD, DCH, MRCPI, Grad. Dip. UTL

St. Vincent's University Hospital, Elm Park, Dublin 4, Irlanda



Jerome Avouac, MD, PhD

Universidade Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Departamento de Reumatologia, Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 75014 Paris, França



Hubert Marotte, MD, PhD

SAINBIOSE, INSERM U1059, Universidade de Lyon, Saint-Etienne, França; Serviço de Reumatologia, CHU Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne, França; CIC 1408, Saint-Etienne, França



Rüdiger Müller, MD, PD, Executive MBA

Divisão de Reumatologia, Medical University Department, Kantonsspital Aarau, 5001 Aarau, Suíça



Mária Filková, MD, PhD

Instituto de Reumatologia, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, República Checa

O metotrexato (MTX) é um fármaco extraordinário que ocupa um lugar de destaque no tratamento da artrite reumatoide (AR) (entre outras indicações) em todos os estádios da doença. Diferencia-se dos restantes fármacos antiarreumáticos modificadores da doença (DMARD), não só pela sua relação benefício-risco e pelo seu custo-eficácia muito favoráveis, mas também porque pode ser administrado tanto por via oral como parentérica e pela sua faixa de doses invulgarmente alargada, o que permite a sua titulação segundo a resposta clínica, de acordo com as necessidades de cada doente. Além disso, o MTX é utilizado como um “fármaco âncora”, ao qual podem ser adicionados outros DMARD sintéticos ou biológicos, aumentando assim os seus efeitos benéficos em termos de eficácia. Como com qualquer fármaco, o MTX pode ser associado a eventos adversos, incluindo problemas de tolerabilidade. Muitos dos eventos adversos associados a este fármaco podem ser mitigados através de uma monitorização cuidada, de uma educação pertinente do doente e de uma gestão adequada. A importância do MTX no tratamento da AR é reconhecida nas recomendações internacionais para a gestão desta doença.

No entanto, embora muitas recomendações sublinhem o lugar que o MTX ocupa no paradigma do tratamento, tanto no contexto de doença precoce como estabelecida, verificámos que é escassa a informação prontamente dis-



ponível no que diz respeito a como tirar o melhor partido do MTX e adaptar a sua utilização às necessidades únicas do indivíduo. Os autores desta brochura são todos reumatologistas experientes que trabalham em diversos ambientes clínicos e geográficos. Possuem conhecimentos especializados nos mais recentes avanços em reumatologia, bem como uma abundante experiência na arte e ciência da utilização do MTX para tratar doentes com AR.

Escusado será dizer que o MTX deve ser utilizado, tendo como referência o Resumo das Características do Medicamento ou as Informações de Prescrição do país do profissional habilitado, bem como as diretrizes nacionais e internacionais, sendo que a informação constante neste guia não se destina a substituí-las, mas sim a complementá-las.

Os autores deste folheto basearam-se na evidência disponível na literatura, revista por pares, e nas diretrizes internacionais, bem como na sua própria vasta experiência, para a compilação do mesmo. O nosso objetivo foi preparar um guia prático baseado em evidência-pertinente para a utilização de MTX em adultos diagnosticados com AR ou com artrite precoce que se suspeita ser AR. Quando o conjunto de evidência científica não for suficientemente informativo, quaisquer opiniões expressas serão as dos autores.

Esperamos que o leitor considere este trabalho útil e informativo, e que os doentes ao seu cuidado obtenham o máximo benefício possível do MTX prescrito.



Índice

Descrição dos símbolos informativos	9
Lista de tabelas	10
Lista de figuras	10
Introdução ao MTX e respetiva utilização clínica	12
O que é o MTX?	12
Qual é a história do MTX?	14
Qual o papel do MTX no tratamento da artrite reumatoide?	16
Como é que o MTX funciona?	18
Qual é o perfil farmacocinético do MTX?	18
Quais são os desafios clínicos mais importantes da utilização do MTX?	23
Bibliografia	25
MTX como tratamento de primeira linha: posologia e aumento da dose	28
O tratamento com MTX enquadra-se numa estratégia “treat-to-target” para o tratamento da artrite reumatoide?	28
O que significa utilizar o MTX como DMARD “âncora”?	29
Quais os fatores a considerar ao escolher a via de administração?	32
Qual deve ser a dose inicial de MTX?	37
Qual é a melhor estratégia para o aumento da dose?	38
Existe alguma vantagem em mudar para MTX subcutâneo se o MTX oral não tiver sido eficaz ou tolerado?	39
Como é gerido o tempo de latência para o benefício clínico máximo do MTX?	43
O MTX tem algum benefício adicional em doentes com artrite reumatoide?	44
Pontos de boas práticas	46
Bibliografia	46



Utilização de MTX em combinação com outros DMARD	51
Quando se deve utilizar MTX numa combinação terapêutica?	51
Que combinações de fármacos podem ser utilizadas com o MTX em doentes que respondem de forma subótima à monoterapia com MTX?	52
MTX em combinação com outros csDMARD	52
MTX em combinação com bDMARD	53
MTX em combinação com tsDMARD	55
A dose de MTX deve ser reduzida quando faz parte de um regime combinado?	56
Pontos de boas práticas	57
Bibliografia	58
Efeitos adversos associados ao MTX	61
Quais são os possíveis problemas de toxicidade e tolerabilidade associados ao MTX?	61
A utilização de suplementos de ácido fólico com o MTX é benéfica?	64
É útil reduzir a dose de MTX para mitigar os seus efeitos adversos?	66
Quais são as principais interações medicamentosas que é necessário considerar para o tratamento com MTX?	68
O MTX causa doença pulmonar intersticial?	69
Existem eventos adversos cutâneos associados ao MTX?	70
Pontos de boas práticas	71
Bibliografia	72
Utilização de MTX em cenários clínicos específicos	75
O MTX pode ser utilizado em mulheres grávidas ou lactantes?	75
O MTX pode ser utilizado em homens cujas parceiras estão a tentar conceber?	76
Os doentes podem ser vacinados eficazmente durante o tratamento com MTX?	76



Deve interromper-se a administração de MTX antes de uma cirurgia?	77
MTX e infeção intercorrente	78
Bibliografia	79
Tomada de decisão partilhada	80
O que é a tomada de decisão partilhada?	80
Pode a tomada de decisão partilhada funcionar com uma abordagem “treat-to-target”?	81
Como se pode ajudar os doentes a prepararem-se para um tratamento bem-sucedido com MTX?	83
Quais são os benefícios de uma tomada de decisão partilhada com os doentes?	84
Que estratégias podem ser utilizadas para envolver os doentes no seu tratamento?	85
Pontos de boas práticas	86
Bibliografia	87
Otimização do tratamento com MTX para doentes com artrite reumatoide: resumo	90
Quais são as principais medidas práticas que podem ajudar a melhorar os resultados com o tratamento com MTX?	90
Glossário de abreviaturas e acrónimos	92



Descrição dos símbolos informativos



Factos interessantes que o leitor pode desconhecer



Citações dos autores deste guia



Conselhos práticos dos autores deste guia



Pontos que destacam dados específicos de ensaios clínicos



Informação que suporta ou explica as recomendações práticas



Lista de tabelas

Tabela 1.	Classificação dos fármacos para o tratamento da artrite reumatoide	13
Tabela 2.	Farmacocinética do MTX oral e subcutâneo	22
Tabela 3.	Insucessos no tratamento com MTX subcutâneo em comparação com MTX oral em doentes com artrite reumatoide precoce no estudo CATCH	34
Tabela 4.	Resultados após a mudança de MTX oral para MTX subcutâneo devido a falta de eficácia ou problemas de toxicidade/tolerabilidade	40
Tabela 5.	Eventos adversos mais frequentes e graves associados ao MTX	62
Tabela 6.	Principais interações medicamentosas com o MTX	68

Lista de figuras

Figura 1.	Estrutura química do metotrexato	12
Figura 2.	Marcos na evolução do tratamento da artrite reumatoide com MTX	15
Figura 3.	Possíveis mecanismos de ação do MTX em doses baixas na artrite reumatoide	19
Figura 4.	Efeitos da monoterapia inicial com MTX e da terapia combinada com MTX após 48 semanas no ensaio TEAR	31
Figura 5.	Comparação de um regime fixo de csDMARD e corticosteroides com um regime otimizado de csDMARD e corticosteroides numa estratégia “treat-to-target”, ambos em combinação com o certolizumab pegol	32
Figura 6.	Comparação das respostas ao MTX subcutâneo com o MTX oral	33



Figura 7.	Meta-análise dos efeitos adversos gastrointestinais associados ao MTX subcutâneo em comparação com o MTX oral	35
Figura 8.	Impacto da via de administração e da dose na exposição ao MTX em doentes com artrite reumatoide	36
Figura 9.	Intensidade dos efeitos adversos gastrointestinais em doentes que mudam de MTX oral para MTX subcutâneo	42
Figura 10.	Redução relativa do risco dos efeitos adversos do MTX quando os doentes recebem suplementos de ácido fólico ou ácido folínico	65
Figura 11.	Resultados da eficácia com doses únicas ou divididas de MTX oral avaliadas pelo Índice Simplificado de Atividade da Doença	67
Figura 12.	Momento do surgimento da doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide desde os primeiros sintomas articulares da artrite reumatoide	70
Figura 13.	Resposta à monoterapia com MTX em função dos hábitos tabágicos	83

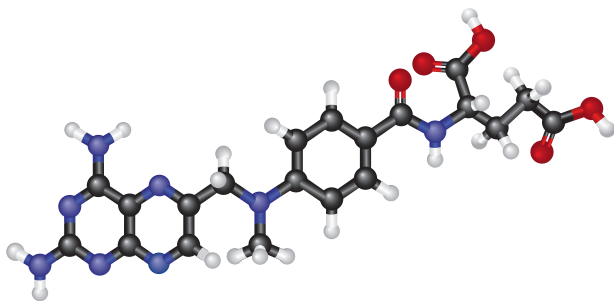


Introdução ao MTX e respetiva utilização clínica

O que é o MTX?

O metotrexato (MTX, ácido 4-amino-10-metilfólico) é um inibidor metabólico análogo do folato, ou agente anti-folato, licenciado para o tratamento da artrite reumatoide desde 1988 (Figura 1).¹ Está também aprovado para utilização na Doença de Crohn grave, psoríase grave e uma variedade de tumores sólidos e câncros hematológicos.² Para a artrite reumatoide, o MTX está disponível como formulação oral em comprimidos de 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg e como uma solução para injeção subcutânea comercializada em seringas pré-cheias ou auto-injetores.

Figura 1. Estrutura química do metotrexato^{3,4}



O MTX classifica-se como fármaco antirreumático modificador de doença (DMARD) sintético convencional (cs) porque é um composto químico sintetizado que inibe os processos patológicos que causam a artrite reumatoide, pelo que, para além de proporcionar alívio sintomático, pode também melhorar os resultados funcionais a longo prazo.⁵⁻⁷ Embora o MTX tenha sido originalmente desenvolvido para privar as células proliferativas do ácido fólico



de que necessitam para a replicação, não surgiu do tipo de programas avançados de descoberta de fármacos que são agora utilizados para conceber e gerar moléculas e, por isso, o MTX é referido como um DMARD “convencional”.^{7,8} Originalmente, todos os DMARD eram fármacos sintéticos, contudo, agora que existem outros tipos de entidades moleculares, foi proposta uma classificação uniforme para diferenciá-los (Tabela 1).⁷

Tabela 1. Classificação dos fármacos para o tratamento da artrite reumatoide⁷

Categoria	Abreviatura	Significado	Exemplos
DMARD sintético convencional	csDMARD	Um DMARD sintetizado quimicamente, desenvolvido, utilizando métodos empíricos tradicionais	MTX, sulfassalazina, leflunomida, hidroxicloroquina
DMARD sintético direcionado Pequenas moléculas (TsDMARD)	tsDMARD	Um DMARD sintetizado quimicamente, especificamente desenvolvido para atuar sobre uma estrutura molecular específica	tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib
DMARD biológicos e biossimilares	bDMARD	Um DMARD formado por ou derivado de uma origem biológica. Os bDMARD são anticorpos, anticorpos modificados ou proteínas que estão fundidas com parte de uma molécula de anticorpo. Conhecidos como DMARD originais ou de referência em caso de desenvolvimento subsequente de uma molécula biossimilar	adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, abatacept, tocilizumab, sarilumab, anakinra

DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug (fármaco antirreumático modificador de doença); MTX: metotrexato



Qual é a história do MTX?

As origens clínicas do MTX remontam ao desenvolvimento de um tratamento para a leucemia.⁵ Na década de 1940, observou-se que os extratos hepáticos que se acreditava conterem ácido fólico causavam uma regressão tumoral quando injetados em ratos portadores de tumores. Subsequentemente, administrou-se ácido fólico sintético a doentes com cancro avançado com consequências desastrosas, sendo que o crescimento do tumor foi grandemente acelerado. De facto, o componente ativo da preparação hepática tinha sido um antagonista do ácido fólico. Sidney Farber sintetizou posteriormente inibidores competitivos do ácido fólico, que testou com sucesso em crianças com leucemia, como foi relatado em 1948,⁹ e assim a aminopterina, precursora do MTX, tornou-se uma das primeiras quimioterapias para o cancro.



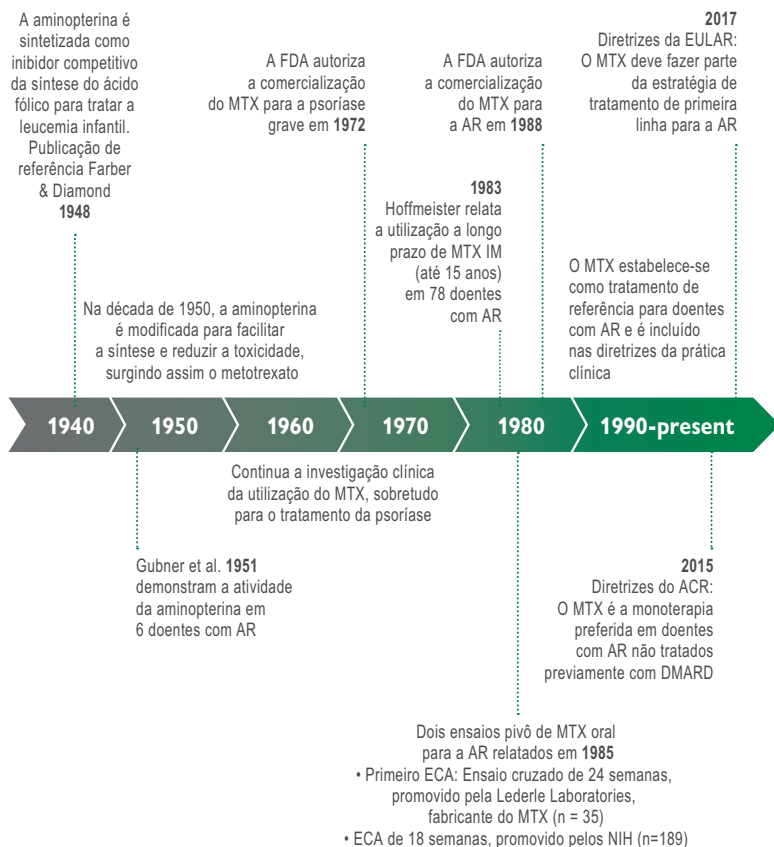
O MTX em doses baixas para a artrite reumatoide comporta-se de forma bastante diferente do MTX em doses altas utilizado no tratamento do cancro.

O perfil de toxicidade e o mecanismo primário de ação são diferentes.¹⁰

Embora o MTX continue a ser utilizado para o tratamento do cancro em doses elevadas (gramas), foram desenvolvidas doses baixas (miligramas) com fins anti-inflamatórios, inicialmente para a psoríase e, mais tarde, para a artrite reumatoide.⁵ Na década de 1980, o MTX começou a transformar as perspetivas dos doentes com artrite reumatoide. Em 1991, as propriedades modificadoras de doença que o classificam como DMARD foram confirmadas quando se demonstrou que retardava a progressão radiológica da patologia articular.¹¹ A história do MTX como fármaco aprovado para a artrite reumatoide abrange agora mais de 30 anos (Figura 2).



Figura 2. Marcos na evolução do tratamento da artrite reumatoide com MTX^{5,6,9,12-18}



ACR: American College of Rheumatology (Colégio Americano de Reumatologia); DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug (fármaco antirreumático modificador de doença); EULAR: European League Against Rheumatism (Liga Europeia contra o Reumatismo); FDA: Food and Drug Administration; IM: intramuscular; MTX: metotrexato; NIH: National Institutes of Health (Institutos Nacionais da Saúde); AR: artrite reumatoide, ECA: ensaio controlado aleatorizado



Qual o papel do MTX no tratamento da artrite reumatoide?



“O MTX ocupa um lugar único no tratamento da artrite reumatoide, com um papel em cada estadiu da evolução desta patologia crónica.”¹⁹

Ao longo de 25 anos, o MTX tornou-se o tratamento de referência da artrite reumatoide grave, e as diretrizes tanto Europeias como Americanas recomendam atualmente a monoterapia com MTX como tratamento de primeira linha para a artrite reumatoide.^{6,16,20} O MTX resistiu à prova do tempo como pedra angular do tratamento, mesmo face a novos fármacos altamente eficazes, incluindo os DMARD biológicos (bDMARD) e, mais recentemente, as pequenas moléculas (sDMARD). Isto deve-se em parte ao facto de os benefícios do MTX abrangerem todo o espectro da progressão da artrite reumatoide; é utilizado como monoterapia para a artrite reumatoide recém-diagnosticada e, também como fármaco âncora em muitos regimes combinados, associado tanto a fármacos bem estabelecidos como mais recentes.

O MTX possui uma combinação única de atributos que o tornam uma opção flexível para diferentes indivíduos.¹⁹ O equilíbrio entre toxicidade e tolerabilidade com eficácia pode ser um desafio para muitos fármacos. Isto é simplificado com o MTX porque dispõe de uma ampla faixa de dose titulável, o que permite a abordagem “step-up” amplamente utilizada, em que se começa por administrar uma com probabilidade de ser bem tolerada, sendo depois aumentada gradualmente para doses mais elevadas em função da resposta terapêutica.¹⁹ O MTX também tem a versatilidade de estar disponível em preparações orais e



parenterais, o que permite aos doentes eleger a forma como tomam o. Além disso, oferece a opção de mudar da via oral para uma via parentérica, a fim de melhorar a biodisponibilidade e reduzir os efeitos adversos gastrointestinais, caso tal seja necessário para alguns doentes.¹⁹ A individualização da posologia é facilitada pela variedade de concentrações dos comprimidos e pela disponibilidade de seringas pré-cheias e auto-injetores, com doses diferentes por injeção.¹⁹

Para além de ser adequado para uma abordagem “step-up” à dosagem, o MTX é um fármaco chave na combinação com outros csDMARD e bDMARD, como parte de uma estratégia “step-up”, que introduz novos fármacos em linhas progressivas de tratamento quando as respostas são, ou se tornam, inadequadas. Diz-se que é “clínicamente eficiente” porque é uma monoterapia eficaz em muitos doentes durante um período de tempo considerável, pelo que pode ajudar a evitar a exposição dos doentes aos riscos potencialmente mais elevados de tratamentos combinados durante mais tempo do que o necessário. O MTX é relativamente barato em comparação com os bDMARD, e esta eficácia clínica traduz-se numa relação custo-eficácia que contribui para a sua popularidade.

Basicamente, o MTX pode ser um DMARD eficaz para muitos doentes. Uma meta-análise da rede Cochrane estimou uma probabilidade de 41% de uma resposta de ACR50 à monoterapia com MTX;²¹ no ensaio TEMPO, ~20% dos doentes que receberam monoterapia com MTX atingiram e mantiveram a remissão da doença durante, pelo menos, 2 anos.^{20,22,23,29} É, assim, uma opção rentável que oferece posologias convenientes para otimizar o tratamento dos doentes.



Como é que o MTX funciona?

O MTX é um profármaco que é ativado dentro das células pela adição em série de resíduos de glutamato, da mesma forma que outros folatos naturais e a isto chama-se poliglutamação.²⁴ A poliglutamação ajuda a reter o MTX dentro da célula e aumenta a sua inibição de três enzimas principais: dihidrofolato redutase (DHFR), timidilato sintetase (TYMS), e 5-aminoimidazole-4-carboxiamida ribonucleotídeo transformilase (ATIC). Existem várias hipóteses para o mecanismo de ação do MTX em doses baixas na artrite reumatoide que dependem destes ou de outros alvos indefinidos, mas o mecanismo exato ainda não foi totalmente determinado (Figura 3).

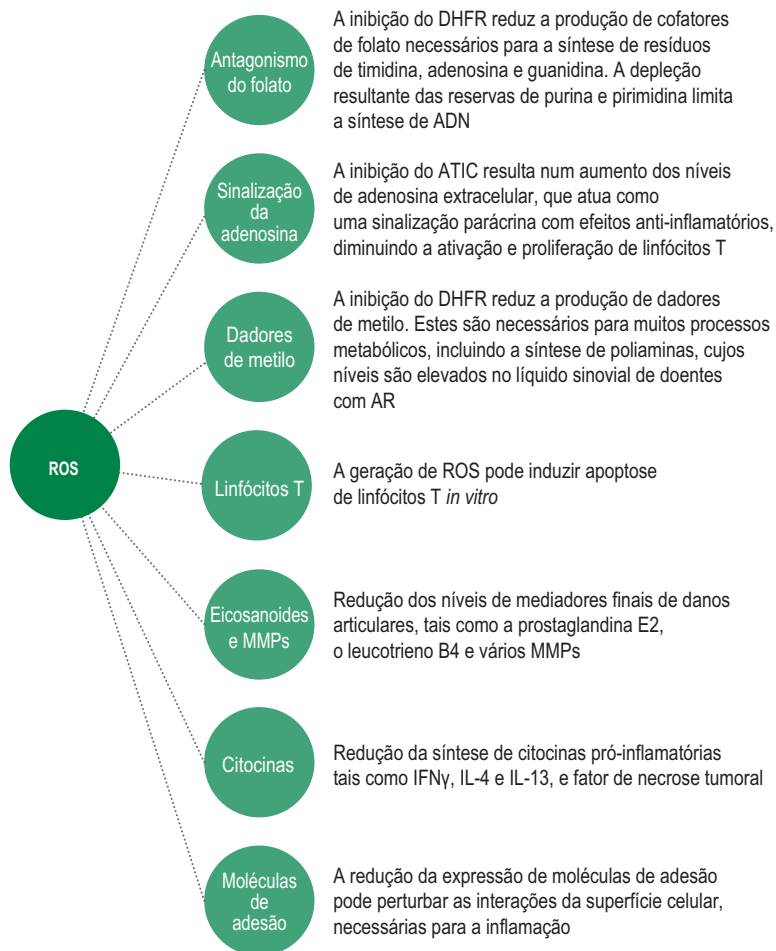
Quando se utilizam doses elevadas de MTX no tratamento do cancro, o antagonismo do folato limita a síntese de purinas e pirimidinas necessária para a divisão celular e leva à apoptose; isto explica tanto a sua citotoxicidade para as células tumorais malignas em proliferação como os frequentes efeitos adversos, como a pancitopenia e a mucosite. O perfil do MTX em doses baixas, utilizado na artrite reumatoide é bastante distinto e a evidência clínica não suporta o mesmo mecanismo de ação: a suplementação concomitante de folato pode aliviar os efeitos adversos mediados por MTX sem afetar a eficácia clínica.²⁴ Nas doses baixas utilizadas no tratamento da artrite reumatoide, o MTX atua como anti-inflamatório, e os dados atuais apontam fortemente para a potencialização da sinalização da adenosina como o seu mecanismo de ação.²⁴

Qual é o perfil farmacocinético do MTX?

Na tabela 2 são apresentados os principais aspetos da farmacocinética do MTX. Há várias implicações práticas de particular destaque.



Figura 3. Possíveis mecanismos de ação do MTX em doses baixas na artrite reumatoide^{19,24}



ATIC: 5-aminoimidazole-4-carboxiamida ribonucleotídio transformilase; DHFR: dihidrofolato redutase; IFN: interferão; IL: interleucina; MMP: metaloproteinase de matriz; RA: artrite reumatoide; ROS: espécies reativas de oxigénio

As diferenças na farmacocinética entre o MTX oral e subcutâneo determinam a dose e a via de administração de MTX para cada doente. A biodisponibilidade do MTX oral



atinge um patamar com doses de 15 mg, o que indica que, em muitos doentes, os benefícios da titulação das doses orais acima deste valor, uma vez por semana, podem ser limitados. Quando a dose semanal total de MTX oral é superior a 15 mg, a biodisponibilidade pode ser melhorada, dividindo a dose numa posologia de duas vezes por semana.²⁵ No entanto, isto não ocorre de um modo geral na prática clínica, porque é menos simples para os doentes lembrarem-se desta posologia. A biodisponibilidade maior e menos variável do MTX subcutâneo, combinada com a sua dependência linear relativamente à dose, torna-o uma opção atrativa, se o aumento da dose de MTX oral não produzir uma resposta adequada.

i

A biodisponibilidade do MTX subcutâneo é 31% superior à do MTX oral para a mesma dose de 20 mg.²⁶

Para aumentar a exposição ao fármaco para além da obtida com uma dose oral de 15 mg, pode ser necessário dividir a dose ou mudar para o MTX subcutâneo.

A cinética lenta e gradual da ativação do MTX por poliglutamação pode explicar, pelo menos em parte, o longo período de latência entre o início do tratamento e o benefício clínico observável. De um modo geral, é observada uma resposta nas primeiras 6-12 semanas, mas pode demorar 6 meses até que o efeito máximo seja alcançado.²⁷ Se a dose de MTX for alterada, pode demorar mais 6 meses a atingir um novo estado estacionário de MTX ativo, e este é um argumento para o aumento rápido da dose.²⁷



i

As formas ativas de MTX acumulam-se lentamente nas células muito depois de ter desaparecido da circulação. Os metabolitos ativos podem demorar ~28 semanas a atingir 90% da concentração máxima em estado estacionário.

Isto significa que os doentes podem precisar de tomar MTX durante 6 meses antes de sentirem os seus benefícios máximos.

Aproximadamente 90% do MTX é excretado pelos rins. O potencial de sobre-exposição ao MTX deve, portanto, ser considerado sempre que a função renal estiver comprometida, incluindo redução fisiológica da insuficiência renal nos idosos, disfunção renal pós-operatória, e quando a medicação concomitante possa competir pelo transporte ativo.^{19,28} É improvável que a remoção rápida do MTX por diálise seja eficaz, pois a poliglutamação retém o fármaco no interior das células muito depois de este ter sido eliminado da corrente sanguínea.²⁹

i

Esteja atento a qualquer redução na função renal, pois pode levar à acumulação de MTX.

Verifique se os medicamentos concomitantes são suscetíveis de competir com o MTX ao nível da excreção renal.



Tabela 2. Farmacocinética do MTX oral e subcutâneo^{19,24}



- Biodisponibilidade oral: ~30-70%, com elevada variação interindividual, mas apenas modesta variação intraindividual³⁰
- A exposição sistêmica estabiliza com doses ≥ 15 mg/semana²⁶



- Biodisponibilidade sistêmica relativa superior à do MTX oral - 131% e 141% para doses de 20 mg e 25 mg, respetivamente²⁶
- Exposição menos variável do que com MTX oral
- Aumento linear, dependente da dose, da biodisponibilidade até 25 mg²⁶
- Níveis intracelulares mais elevados de moléculas de poliglutamatos de MTX de cadeia longa em comparação com o MTX oral



- O MTX oral é absorvido pelo transporte ativo a partir do intestino delgado
- Este mecanismo limita a biodisponibilidade e é também uma fonte de variabilidade na exposição ao MTX³¹



- Uma pequena proporção de MTX do intestino é sujeita a metabolismo de primeira passagem no fígado, e ~10% da excreção é na biliar³²



- O pico das concentrações plasmáticas após administração oral ou subcutânea é alcançado em ~1,5 horas²⁶
- ~50% do MTX em circulação está ligado a proteínas plasmáticas³³
- Semivida plasmática: mediana 4,5-10,0 horas²⁴
- O MTX tem uma distribuição tecidual elevada, e é indetetável no soro 24 horas após a administração⁸



- Principalmente excretado pelos rins através de filtração glomerular e excreção tubular ativa



- No interior das células, o MTX é ativado pela poliglutamação progressiva, ou seja, a adição em série de até 5 resíduos de glutamato
- Semivida de acumulação estimada de MTX glutamatado: mediana de 8,3 semanas²⁷
- Tempo para o MTX glutamatado atingir 90% da concentração máxima em estado estacionário: mediana de 27,5 semanas²⁷
- Semivida de eliminação das células: mediana 1,2-4,3 semanas²⁷
- Os poliglutamatos de cadeia mais longa podem ser clinicamente mais importantes, uma vez que demoram mais tempo a aparecer e alcançar um estado estacionário do que os poliglutamatos de cadeia mais curta²⁷



- É necessária uma mediana de 28 semanas para atingir níveis intracelulares estacionários de MTX, o que ocorre quando se atinge um equilíbrio entre a ativação da poliglutamação e a desglutamação
- A variabilidade entre doentes no tempo para alcançar o estado estacionário depende principalmente da idade, da função renal e da dose de MTX³⁴

MTX: metotrexato



Quais são os desafios clínicos mais importantes da utilização do MTX?

Os dois principais desafios clínicos do tratamento de doentes com MTX são o longo período de latência até se obter uma resposta completa e a tolerabilidade, especialmente com a administração oral.

Pode demorar até 6 meses para se alcançar uma resposta ótima a uma determinada dose de MTX, mas a prática atual consiste em ajustar o tratamento após 3 meses, se o objetivo de atividade da doença estabelecido não tiver sido alcançado. Um aspeto importante a considerar, embora os doentes possam não beneficiar da eficácia total do MTX durante muitas semanas após o início do tratamento podem ainda sentir efeitos adversos. Por conseguinte, existe um risco alto de os doentes interromperem prematuramente o tratamento com MTX durante este período. Os médicos devem estar cientes deste facto e tomar medidas preventivas para evitar que os doentes interrompam prematuramente o tratamento com MTX, perdendo assim a oportunidade de obter os numerosos benefícios para a saúde deste medicamento. É essencial o total envolvimento dos doentes, proporcionando-lhes informação clara e completa sobre o que podem esperar, e devem fazer parte do processo de tomada de decisões. Devem também ser motivados a assumir a responsabilidade de cumprir o plano de tratamento, tanto em termos da toma correta da medicação, como em comparecer às consultas para se submeterem a controlos analíticos como parte dos requisitos de acompanhamento. Durante este período, podem utilizar-se corticosteroides para reduzir a inflamação e outros sintomas da artrite reumatoide, obtendo-se assim um alívio temporário dos sintomas dos doentes e ajudando-os continuar o tratamento com o MTX até que a sua eficácia total possa ser avaliada.⁶





Ajude os doentes a continuar o tratamento com MTX durante o tempo suficiente para verificar os seus benefícios máximos. Gira as suas expetativas, e utilize corticosteroides para reduzir a inflamação no período de tempo que precede o efeito máximo do MTX.

O risco de toxicidade hepática causada pelo tratamento com MTX sempre suscitou preocupação. A monitorização regular dos níveis de enzimas hepáticas é um componente essencial da monitorização da segurança dos doentes, especialmente nos primeiros 6 meses de tratamento.¹⁶

Aproximadamente 50% dos doentes terão níveis de enzimas hepáticas acima do limite superior do normal durante os primeiros 3 anos de tratamento com MTX.³⁵ No entanto, embora frequentes, as elevações nos níveis de enzimas hepáticas são geralmente suaves e transitórias. A toxicidade hepática direta e confirmada histologicamente não é comum com o MTX, mesmo em doentes com elevações das enzimas hepáticas superiores a 3 x o limite superior normal.³⁶ Nestes doentes são mais frequentes as lesões autoimunes semelhantes a hepatite, associadas à artrite reumatoide subjacente. O médico deve evitar a interrupção desnecessária do MTX devido a pequenas elevações nos níveis de enzimas hepáticas, e ao mesmo tempo reduzir outros riscos de lesão hepática, tais como o consumo excessivo de álcool e o uso de outros fármacos potencialmente hepatotóxicos, tais como anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (consultar a Tabela 5, página 62). As diretrizes do American College of Rheumatology (ACR) desaconselham o consumo de álcool durante o tratamento com MTX.³⁷ Na prática, contudo, os médicos podem ter de adotar uma abordagem mais pragmática dependendo de cada doente. Se um doente não tiver outros fatores de risco de toxicidade hepática



para além do tratamento com MTX, muitos reumatologistas permitiriam o consumo moderado de álcool, de preferência evitando qualquer álcool nos dias em que o MTX é administrado.¹⁹



15 a 20% dos doentes tratados com MTX irão apresentar pequenas elevações, normalmente passageiras, nos níveis de enzimas hepáticas.³⁸ As lesões hepáticas específicas do MTX são raras, mesmo durante o tratamento com MTX a longo prazo.³⁶

Bibliografia

1. PubChem. Methotrexate. Retirado de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methotrexate> (acesso em novembro de 2019).
2. Methotrexate Summary of Product Characteristics. Retirado de <https://www.medicines.org.uk/emc/product/511/smpc> (acesso em março de 2020).
3. Sramek M, Neradil J, & Veselska R. Much more than you expected: The non-DHFR-mediated effects of methotrexate. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2017;1861(3):499-503.
4. Yikrazuul. (2014). Ball and stick model of methotrexate. Retirado de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Methotrexate_skeletal.svg (acesso em março de 2020).
5. Malaviya AN. Landmark papers on the discovery of methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases: A fascinating story. *Int J Rheum Dis* 2016;19(9):844-51.
6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-77.
7. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, & Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):3-5.
8. Tian H, & Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: Implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(3):168-73.
9. Farber S, & Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med* 1948;238(23):787-93.



10. Malaviya AN. Low-dose methotrexate (LD-MTX) in rheumatology practice - a most widely misunderstood drug. *Curr Rheumatol Rev* 2016;12(3):168-76.
11. Rau R, Herborn G, Karger T, & Werdier D. Retardation of radiologic progression in rheumatoid arthritis with methotrexate therapy. A controlled study. *Arthritis Rheum* 1991;34(10):1236-44.
12. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: A quarter century of development. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2013;124:16-25.
13. Gubner R, August S, & Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951;221(2):176-82.
14. Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *Am J Med* 1983;75(6a):69-73.
15. Saporito FC, & Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(2):301-9.
16. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(1):1-25.
17. Weinblatt ME, 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(13):818-22.
18. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO, Jr, 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(7):721-30.
19. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, & Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient?-MTX in the treat-to-target strategy. *J Clin Med* 2019;8(4):515.
20. Bello AE, Perkins EL, Jay R, & Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol* 2017;9:67-79.
21. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, & Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(8): CD010227. DOI: 10.1002/14651858.CD010227.
22. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54(4):1063-74.
23. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: Double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9410):675-81.



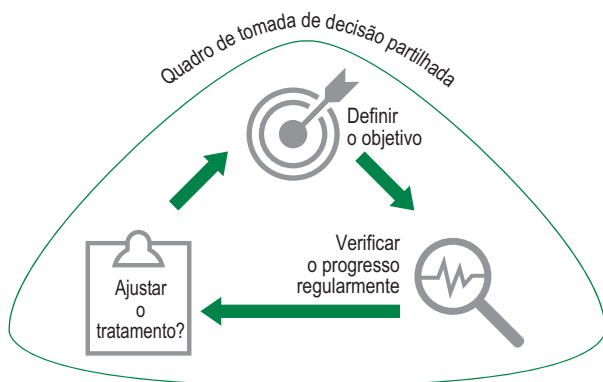
24. Brown PM, Pratt AG, & Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(12):731-42.
25. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, & van de Laar M. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: A pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(3):481-5.
26. Schiff MH, Jaffe JS, & Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: Drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1549-51.
27. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, & Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3299-308.
28. Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, Sany J, & Combe B. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1998;57(2):110-3.
29. Furst DE. Practical clinical pharmacology and drug interactions of low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(Suppl 2):20-5.
30. Lebbe C, Beyeler C, Gerber NJ, & Reichen J. Intraindividual variability of the bioavailability of low dose methotrexate after oral administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53(7):475-7.
31. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, & Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: Current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther* 2016;33(3):369-78.
32. Nuernberg B, Koehnke R, Solsky M, Hoffman J, & Furst DE. Biliary elimination of low-dose methotrexate in humans. *Arthritis Rheum* 1990;33(6):898-902.
33. Edno L, Bressolle F, Gomeni R, Bologna C, Sany J, & Combe B. Total and free methotrexate pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. *Ther Drug Monit* 1996;18(2):128-34.
34. Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Frampton C, James J, et al. Determinants of red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2009;60(8):2248-56.
35. Visser K, & van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(6):1017-25.
36. Quintin E, Scoazec JY, Marotte H, & Miossec P. Rare incidence of methotrexate-specific lesions in liver biopsy of patients with arthritis and elevated liver enzymes. *Arthritis Res Ther* 2010;12(4):R143.
37. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):723-31.
38. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, & Carey JJ. Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45(2):156-62.



MTX como tratamento de primeira linha: posologia e aumento da dose

O tratamento com MTX enquadra-se numa estratégia “treat-to-target” para o tratamento da artrite reumatoide?

Uma abordagem “treat-to-target” para a artrite reumatoide é fundamental para a melhor prática, qualquer que seja o tratamento farmacológico utilizado, incluindo o MTX, e é parte integrante das diretrizes atuais.¹⁻³ Na prática, esta abordagem inclui cinco princípios: a definição de um objetivo de tratamento; a monitorização regular da atividade da doença, utilizando scores combinados que incluem contagens de articulações; adaptação do tratamento se o objetivo não for atingido dentro de um período de tempo predeterminado; consideração do estado clínico de cada doente; e tomada de decisões conjunta com o doente.⁴



A recomendação de tratar os doentes com um DMARD, logo que tenha sido feito um diagnóstico de artrite reumatoide, está agora bem estabelecida.³ Como tratamento de primeira linha, o MTX deve ser iniciado precocemente e mantido segundo a abordagem “treat-to-target”, que deve orientar o aumento da dose e/ou a intensificação do tratamento.

“Treat-to-target” é uma estratégia de tratamento que destaca a necessidade de um acompanhamento rigoroso de todos os doentes de forma individual. O início do tratamento com MTX não é uma ciência exata; a dose inicial e os ajustes posteriores exigem um raciocínio clínico em relação a uma série de fatores individuais do doente, tais como idade, sexo, etnia, peso e função renal.⁴

O que significa utilizar o MTX como DMARD “âncora”?

O MTX tem já uma longa história no tratamento da artrite reumatoide e, mesmo na era atual dos bDMARD e tsDMARD, continua a ser o DMARD “âncora”.^{2,3,5} Isto significa que é utilizado como tratamento de primeira linha ao qual podem ser adicionados outros DMARD, se ou quando é necessário um regime combinado.

As diretrizes do ACR de 2015 recomendam claramente a monoterapia com MTX em vez de outros DMARD ou combinações de DMARD, em doentes sem tratamento prévio com DMARD.² As diretrizes internacionais sobre a utilização de MTX também favorecem a monoterapia inicial com MTX em vez da sua combinação com outros csDMARD, baseando-se no equilíbrio entre eficácia e toxicidade.⁵ As recomendações do grupo de trabalho da Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) de 2019 não descartam a utilização do MTX como parte de uma combinação de csDMARD desde o início, mas já não a apresentam explicitamente como a opção preferencial.^{3,6}





“O MTX é recomendado em monoterapia como primeira linha porque é clinicamente eficiente. Muito pode ser feito para otimizar o tratamento com MTX de cada doente antes de se recorrer a outros fármacos.”

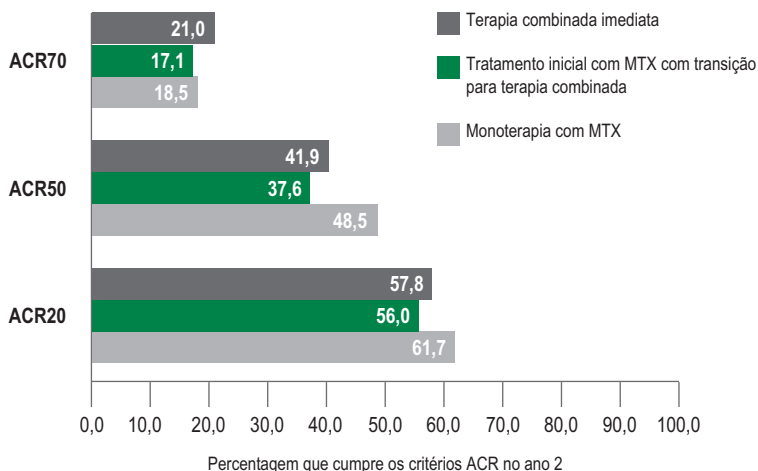
No ensaio TEAR, 28% dos doentes com artrite reumatoide precoce com mau prognóstico atingiram baixa atividade da doença (Disease Activity Score-28 com velocidade de sedimentação de eritrócitos [DAS28-ESR]) com MTX em monoterapia na semana 24, e não necessitaram de intensificação do tratamento com etanercept ou hidroxicloroquina (HCQ) e sulfassalazina (SSZ).⁷ Os doentes aleatorizados para começarem com uma combinação de MTX e etanercept ou um regime triplo de csDMARD tiveram melhores resultados nas primeiras 24 semanas; contudo, nas semanas 48 a 102 não houve diferenças significativas na eficácia entre esses doentes e os doentes que começaram com MTX em monoterapia e passaram a terapêutica combinada (Figura 4).

O ponto importante é que ao iniciar a monoterapia com MTX, com opção de passar depois a terapia combinada, evitou que 30% dos doentes recebessem desnecessariamente a terapia combinada, e isto não comprometeu os resultados, incluindo a progressão radiológica, nos doentes que tiveram de intensificar o tratamento na semana 24.⁸

O estudo SWEFOT também mostrou que quase 30% dos doentes respondem ao MTX em monoterapia⁹, e os dados da prática clínica suportam uma estratégia de MTX em monoterapia, passando depois a terapia combinada, se necessário.¹⁰



Figura 4. Efeitos da monoterapia inicial com MTX e da terapia combinada com MTX no ensaio TEAR⁸



ACR: American College of Rheumatology; MTX: metotrexato

i

Foi relatado que 28% dos doentes alcançaram uma baixa atividade da doença com MTX em monoterapia.^{7,8} Os doentes que não respondem inicialmente e a quem é rapidamente adicionado um bDMARD não estão em desvantagem em comparação com aqueles que iniciam MTX em combinação com um bDMARD.^{3,11}

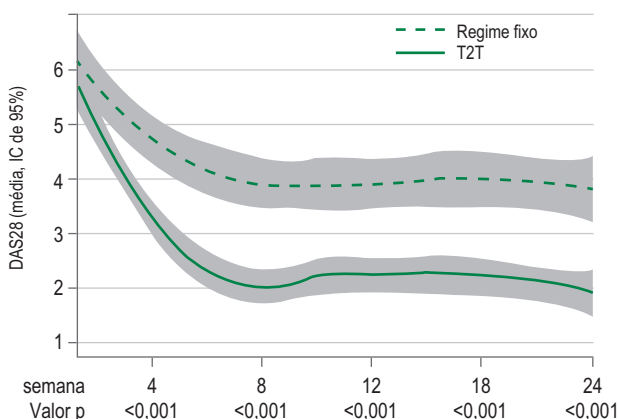
O sucesso da monoterapia com MTX ou de uma abordagem “step-up” com MTX depende da otimização adaptativa do tratamento com MTX. No estudo TEAR, a dosagem de MTX em monoterapia foi aumentada na semana 12 ou diminuída se, nessa altura, o doente não tivesse nenhuma articulação hipersensível/dolorosa ou tumefacta.^{7,8} A otimização do MTX dentro de um regime combinado pode ser igualmente importante. Um estudo recente comparou os resultados em doentes que iniciaram



certolizumab pegol mais um regime fixo de csDMARD e glicocorticoides, com os de doentes que iniciaram certolizumab pegol com um tratamento com csDMARD e glicocorticoides que foi progressivamente otimizado numa estratégia definida “treat-to-target”, por exemplo, através do aumento da dose de MTX e do ajuste da dose de glicocorticoides.¹² A estratégia “treat-to-target” com otimização de csDMARD mostrou-se eficaz, e houve uma tendência para a superioridade relativamente ao regime fixo de csDMARD (Figura 5).

Figura 5. Comparação de um regime fixo de csDMARD e corticosteroides com um regime otimizado de csDMARD e corticosteroides numa estratégia “treat-to-target”, ambos em combinação com o certolizumab pegol¹²

Reproduzido com autorização da referência 12, Mueller et al, 2019.



IC: intervalo de confiança; csDMARD: fármaco antirreumático modificador de doença convencional; DAS: Disease Activity Score; T2T: treat-to-target

Quais os fatores a considerar ao escolher a via de administração?

O MTX pode ser administrado oralmente, ou por injeção intramuscular ou subcutânea. Normalmente decide-se



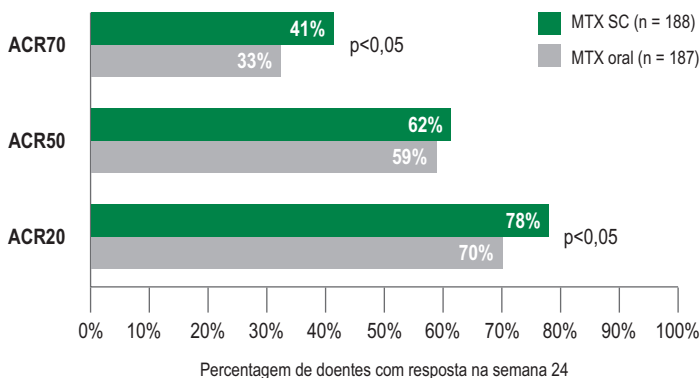
entre a via oral ou subcutânea, embora diretrizes nacionais ou hospitalares possam ditar qual destas deve ser utilizada inicialmente. A preferência individual do doente será explorada no âmbito do processo de tomada de decisão compartilhada, ainda que a investigação demonstre que geralmente existe uma preferência por medicamentos orais em detrimento dos parentéricos.^{13,14}



A via de administração é um fator-chave na escolha de um tratamento por parte dos doentes, a maioria dos quais prefere tratamentos orais em vez de injeções.^{13,15} No entanto, cerca de um terço a metade dos doentes nas populações de alguns estudos preferem injeções subcutâneas ao tratamento oral.^{14,15}

Em termos de eficácia clínica, existem cada vez mais evidências a favor do MTX subcutâneo. Num ensaio controlado aleatorizado, os doentes que começaram com 15 mg/semana de MTX subcutâneo obtiveram melhores resultados clínicos do que aqueles que começaram com a mesma dose por via oral (Figura 6), e não houve diferença na tolerabilidade.¹⁶

Figura 6. Comparação das respostas ao MTX subcutâneo com o MTX oral¹⁶



Num estudo de coorte prospetivo de grandes dimensões, o MTX subcutâneo foi associado a uma menor taxa de insucesso do tratamento e a pequenas, mas significativas, melhorias no controlo da doença (medida por DAS28) em comparação com o MTX oral, mas sem diferença na taxa de insucesso devido à toxicidade (Tabela 3).¹⁷

Tabela 3. Insucessos no tratamento com MTX subcutâneo em comparação com MTX oral em doentes com artrite reumatoide precoce no estudo CATCH¹⁷
Reproduzido com autorização da referência 17, Hazlewood et al, 2016.

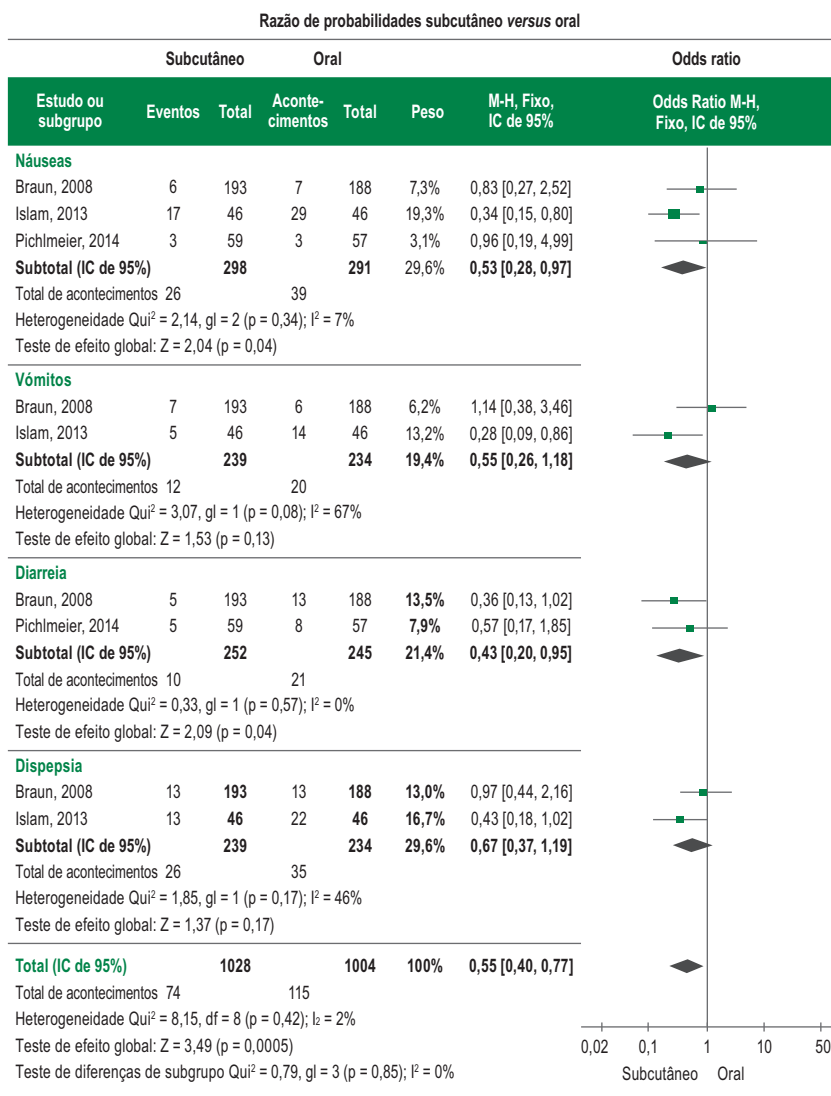
Insucesso do tratamento por motivo	MTX SC (n=249)	MTX Oral (n=417)	Valor P
Total de Insucessos do tratamento, % de doentes	49	77	<0,001
Apenas por falta de eficácia, % de doentes	28	59	<0,001
Toxicidade/tolerabilidade, % de doentes	3	2	0,63

MTX: metotrexato; SC: subcutâneo

De facto, vários estudos demonstram que o MTX subcutâneo está associado a uma menor quantidade, ou uma menor gravidade, dos efeitos adversos gastrointestinais.¹⁸ Uma meta-análise de sete estudos mostrou que, para além de apresentarem melhores resultados de ACR20 e ACR70, os doentes que recebiam MTX subcutâneo tinham menos probabilidades de ter náuseas ou diarreia do que os que recebiam MTX oral, embora o risco de vómitos não fosse significativamente diferente (Figura 7).¹⁹



Figura 7. Meta-análise dos efeitos adversos gastrointestinais associados ao MTX subcutâneo em comparação com o MTX oral^{16,19-21}
Adaptado com autorização da referência 19, Li et al, 2016.



IC: intervalo de confiança; M-H Mantel-Haenszel; MTX: metotrexato



Isto sugere que a administração de MTX oral em doses superiores a 15 mg/semana tem um benefício limitado. Por outro lado, a exposição ao MTX administrado subcutaneamente aumenta linearmente com doses entre 10 e 20 mg. Além disso, a biodisponibilidade do MTX subcutâneo é relativamente superior à do MTX oral para doses entre 10 mg e 25 mg, e é menos variável.^{19,22,23}

Reproduzido com autorização da referência 22, Schiff et al, 2014..



Tendo em conta todas estas considerações, muitos médicos preferem começar pelo MTX oral e manter aberta a opção de mudar para o MTX subcutâneo no caso de uma resposta insuficiente após o aumento da dose oral.⁵



i

A biodisponibilidade do MTX subcutâneo é superior à do MTX oral, e está geralmente associada a melhor eficácia e a menos efeitos adversos gastrointestinais.

Qual deve ser a dose inicial de MTX?

As diretrizes internacionais sobre a utilização do MTX recomendam doses orais iniciais de 10 a 15 mg/semana.⁵ Na prática, as doses iniciais variam entre 7,5 mg e 25 mg/semana, e é necessário ter em conta fatores individuais do doente, como a idade, etnia, peso corporal e historial de intolerância a outros fármacos.⁴

Recentemente, tem-se observado uma tendência para um início mais agressivo do MTX oral utilizando doses iniciais mais elevadas, com base na hipótese de que assim se poderia reduzir o tempo para atingir um estado de equilíbrio com os poliglutamatos MTX de cadeia mais longa, que se acredita serem clinicamente mais importantes do que os poliglutamatos de MTX de cadeia mais curta.^{24,25} No entanto, existem potenciais inconvenientes a esta abordagem. Por exemplo, com doses mais elevadas de MTX por via oral podem ocorrer mais efeitos adversos gastrointestinais²⁶ e descontinuação devido a problemas de tolerabilidade, tais como náuseas. A ampla faixa de biodisponibilidade oral do MTX entre doentes²⁷ também sugere que com uma dose inicial elevada de MTX existe um risco de tratamento excessivo em alguns doentes. Além disso, numa análise de meta-regressão de 31 estudos, o início com uma dose mais elevada de MTX não foi associada a melhores resultados clínicos.²⁴ Se o MTX for descontinuado com base numa má tolerabilidade e for subsequentemente reiniciado, deverá ser numa dose previamente tolerada.⁴



De um modo geral, deve começar com uma dose de MTX de 10-15 mg/semana, utilizando o raciocínio clínico de acordo com a situação individual, incluindo fatores como idade, peso corporal, comorbidade e etnia, etc.⁴



Qual é a melhor estratégia para o aumento da dose?

Um princípio fundamental do “treat-to-target” é a adaptação progressiva do tratamento, se os objetivos de tratamento não forem atingidos dentro do prazo predeterminado. No caso do MTX, isto significa otimização da dose, aumentando-a gradualmente, até à dose máxima tolerada, se necessário, até que um doente tenha atingido a remissão ou, pelo menos, uma baixa atividade da doença.



Numa coorte observacional nacional francesa, apenas ~25% dos doentes estavam a receber a dose ótima de MTX. Obter a dose ideal é fundamental para o sucesso do tratamento, podendo tornar a remissão quatro vezes mais provável.²⁸

Uma análise dos doentes da coorte observacional ESPOIR definiu a posologia ideal de MTX como uma dose inicial de, pelo menos, 10 mg/semana durante os primeiros 3 meses, com um aumento para, pelo menos, 20 mg/semana aos 6 meses.²⁸ Os doentes com doses ideais tinham uma probabilidade ~4 x maior de atingir a remissão ACR-EULAR a 1 ano (odds ratio 4,28) em comparação com os tratados com doses não ideais; os resultados foram semelhantes no segundo ano.

No ensaio C-EARLY, os doentes sem tratamento prévio com DMARD iniciaram um regime de MTX de 10 mg/semana mais placebo ou certolizumab pegol.²⁹ A dose de MTX foi aumentada em 5 mg a cada 2 semanas, se tolerada, até um máximo de 25 mg/semana.⁸ No grupo tratado com MTX mais placebo, 39,4% dos doentes conseguiram uma baixa atividade da doença na semana 52 e 9,2% dos doentes retiraram-se devido a eventos adversos. Estes resultados suportam a administração de uma dose inicial de MTX de, pelo menos, 10 mg/semana, com um aumento da dose tão rápido quanto possa ser tolerado.⁴



As diretrizes regionais diferem nos pormenores das estratégias de aumento da dose de MTX que recomendam. No entanto, o aumento da dose deve ser rápido e, normalmente, a dose máxima recomendada é de 25 mg/semana. As diretrizes internacionais de 2009 especificam um aumento da dose de MTX oral de 5 mg a cada 2-4 semanas, até 20-30 mg/semana.⁵

Comece com uma dose inicial de MTX de 10-15 mg/semana e aumente a dose o mais rapidamente possível, de acordo com a resposta clínica individual.⁴ Geralmente, vise atingir, pelo menos, 20 mg/semana após 6 meses, mas consulte as diretrizes locais.⁴



A biodisponibilidade do MTX oral em doses superiores a 15 mg/semana pode ser fraca em alguns indivíduos.²² A mudança para a administração subcutânea em doses de 15 mg/semana ou superiores pode aumentar a eficácia, melhorando ao mesmo tempo a tolerabilidade gastrointestinal.

Existe alguma vantagem em mudar para MTX subcutâneo se o MTX oral não tiver sido eficaz ou tolerado?

Várias diretrizes nacionais apoiam a mudança de MTX oral para MTX subcutâneo, se um doente não tiver atingido, pelo menos, uma baixa atividade da doença após o aumento da dose para a dose máxima tolerada ou em casos de cumprimento deficiente.³⁰⁻³²

Embora a maioria dos dados sejam retrospectivos, vários estudos demonstraram a eficácia da mudança de MTX oral para MTX subcutâneo por motivos de ineficácia ou intolerância (Tabela 4).^{18,23} Num dos estudos maiores, o



estudo MENTOR com a participação de 196 doentes com artrite reumatoide, 51% dos doentes fizeram esta troca por motivos de ineficácia e 44% por eventos adversos.³³

Tabela 4. Resultados após a mudança de MTX oral para MTX subcutâneo devido a falta de eficácia ou problemas de toxicidade/tolerabilidade²³

Reproduzido com autorização da referência 23, Bianchi et al, 2016.

Estudo	Outcome	Resultado após mudança de MTX oral para MTX SC	Número de meses após a mudança em que se mediu o resultado
Braun et al. 2008 ¹⁶	ACR20 em indivíduos que não responderam ao MTX oral, % de doentes	30	2
Estudo CAMERA ³⁴	Redução média no DAS28 desde o momento da mudança	0,3	1
		0,5	4
	Resposta ao MTX SC ^a , % de doentes	63	1
Mainman et al. 2010 ³⁵	Redução de DAS $\geq 1,2$ pontos, % de doentes	74	6
	Score DAS $< 3,2$, % de doentes	29	6
Estudo MENTOR ³³	Taxa de continuação, % de doentes	83	12
		75	24
		47	60
	Tratamento biológico adicional, % de doentes	5,2 8,5	12 24

^aDefinida como uma variação igual ou melhor da DAS28 1 mês após a mudança, em comparação com a variação média mensal da DAS28 durante os 3 meses anteriores à mudança

ACR: American College of Rheumatology; DAS: Disease Activity Score; MTX: metotrexato; SC: subcutâneo

As taxas de persistência subsequente com MTX subcutâneo foram de 83%, 75% e 47% a 1, 2 e 5 anos após a mudança. Com base nos dados da coorte a 2 anos, apenas



13,7% dos doentes que mudaram de MTX oral devido a ineficácia também experimentaram ineficácia no tratamento com MTX subcutâneo e os bDMARD só foram adicionados em 11%. Dos doentes que não toleraram MTX oral, 22,2% interromperam o MTX subcutâneo devido a eventos adversos. Num ensaio controlado aleatorizado que demonstrou melhores resultados com o início do MTX por via oral em vez de subcutâneo, os doentes que não responderam ao MTX oral foram transferidos para a mesma dose de MTX subcutâneo e 30% obtiveram uma resposta ACR20.¹⁶

A mudança para MTX subcutâneo pode ajudar os doentes a alcançar níveis de MTX circulante mais elevados e, pelo menos, atrasar a necessidade de intensificação terapêutica, especialmente o início de um bDMARD.³⁵⁻³⁷ Num estudo retrospectivo populacional levado a cabo no Reino Unido, 76% dos doentes que tinham mudado de MTX oral para MTX subcutâneo teriam cumprido os critérios clínicos para receber tratamento com antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) e ainda assim, 6 meses após a mudança, 74% dos doentes apresentaram uma resposta suficientemente boa para evitar a necessidade de tratamento com bDMARD.³⁵ Estudos realizados no Reino Unido e nos EUA demonstraram a poupança potencial em termos de custos associada à mudança para MTX subcutâneo em vez de introduzir um bDMARD.^{36,38}



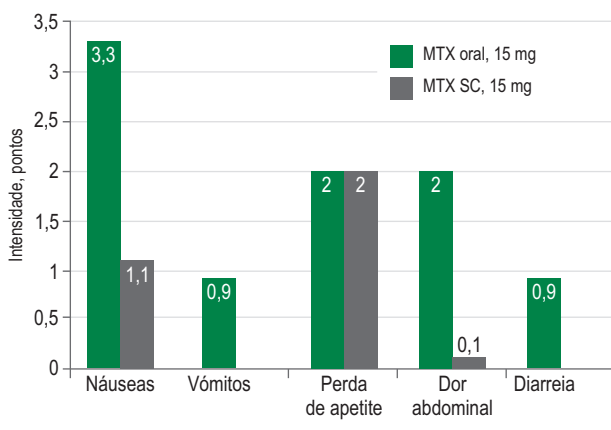
Numa análise de mais de 35 500 doentes de uma base de dados de reclamações dos EUA que iniciaram MTX oral, a mudança para MTX subcutâneo atrasou o início do tratamento biológico em 706 dias, em média.³⁸ Os custos totais por doente foram 3-4 vezes superiores nos doentes que adicionaram ou mudaram para um biofármaco em comparação com os que continuaram com MTX oral ou subcutâneo.³⁸



A mudança de MTX oral para MTX subcutâneo pode também reduzir os efeitos adversos gastrointestinais. Num inquérito aos doentes que passaram de MTX oral para a mesma dose por via subcutânea, devido a efeitos adversos gastrointestinais, demonstrou-se que estes efeitos foram menos intensos após a mudança; de facto, a proporção de doentes que relataram vómitos e diarreia caiu para zero (Figura 9).³⁹

Figura 9. Intensidade dos efeitos adversos gastrointestinais em doentes que mudam de MTX oral para MTX subcutâneo (15 mg por semana)³⁹

Reproduzido com autorização da referência 39, Rutkowska-Sak et al, 2009.



MTX: metotrexato; SC: subcutâneo

A intensidade foi classificada como 0, 2 ou 4, correspondendo a ausência de sintomas, sintomas moderados/leigos/leves ou sintomas fortes/graves, respetivamente.

i

Se os doentes não responderem adequadamente ao MTX oral ou tiverem problemas de toxicidade/tolerabilidade, a mudança para o MTX subcutâneo poderia ter uma série de vantagens:

- *Maior probabilidade de alcançar doses mais elevadas*
- *Maior probabilidade de atrasar a necessidade de um bDMARD*
- *Redução dos efeitos adversos gastrointestinais*



Como é gerido o tempo de latência para o benefício clínico máximo do MTX?

Qualquer que seja o regime de tratamento utilizado ao iniciar o MTX, pode demorar até 6 meses para que todos os benefícios se tornem aparentes. A resposta ao tratamento deve ser avaliada aos 3 meses e, se não tiver ocorrido uma melhoria clínica de, pelo menos, 50%, deve considerar-se ajustar o tratamento.³

A recomendação de utilizar um ciclo curto de glicocorticoides sistémicos para colmatar a lacuna entre o início de um csDMARD e a obtenção do efeito máximo reforçou-se com o tempo. Há evidência de que a combinação de um csDMARD e um glicocorticoide não é inferior às combinações de csDMARD ou bDMARD mais MTX.³ Por exemplo, no ensaio CareRA, o MTX combinado com uma dose moderada descendente de prednisolona demonstrou um perfil de segurança favorável, e era tão eficaz na indução de remissão às 16 semanas como o MTX combinado com SSZ ou leflunomida e doses moderadas ou elevadas descendentes de prednisolona.⁴⁰

O tratamento transitório com glicocorticoides deve ser gradualmente reduzido e interrompido no prazo de 3 meses e apenas excecionalmente aos 6 meses.³ Pode considerar-se a administração de glicocorticoides intra-articulares para uma articulação residualmente inflamada ou reativada.



Utilize glicocorticoides sistémicos, transitoriamente, no período entre o início do MTX e a obtenção do efeito máximo, mas reduza as doses “tão rapidamente quanto clinicamente possível”.³



O MTX tem algum benefício adicional em doentes com artrite reumatoide?

O MTX tem sido associado a reduções na mortalidade por todas as causas em doentes com artrite reumatoide, provavelmente devido às suas propriedades anti-inflamatórias. Num grande estudo de coorte nos EUA, o MTX foi associado a uma redução de 70% no risco de mortalidade por todas as causas; isto só foi observado após mais de um ano de tratamento com MTX, mas foi independente das medições de dor e incapacidade relacionadas com a atividade da artrite reumatoide.⁴¹ Numa outra coorte, o benefício do MTX na sobrevivência foi maior no caso das mortes de origem cardiovascular do que nas mortes de origem não cardiovascular, com uma redução do risco de mortalidade de 70% vs. 40%, respectivamente.⁴² Os doentes com artrite reumatoide do idoso podem apresentar um risco elevado de eventos cardiovasculares devido a comorbidades como a hipertensão, diabetes e doença arterial coronária.⁴³ Nestes doentes, a utilização precoce e contínua de MTX tem sido associada a uma diminuição de 20% nos eventos cardiovasculares.⁴³

Existe evidência emergente de que a obtenção de um bom controlo da doença na fase inicial da evolução natural da artrite reumatoide pode ajudar a prevenir certas comorbilidades pulmonares, como a doença pulmonar intersticial, conforme observado em dois grandes estudos de coorte iniciais multicêntricos prospetivos realizados no Reino Unido, as coortes ERAS e ERAN.⁴⁴ Esta é uma observação importante, porque a doença pulmonar intersticial é uma complicação potencialmente grave, associada a uma artrite reumatoide mal controlada e de longa duração.⁴⁵ O MTX tem sido responsabilizado pelo aumento do risco de doença pulmonar em doentes com artrite reumatoide,^{46,47} mas estas associações podem ter



estado relacionadas com um tratamento inadequado da doença e não com o MTX em si.

Em estudos de coorte iniciais prospectivos de doentes com artrite reumatoide precoce, a exposição ao MTX foi associada a um risco significativamente reduzido de doença pulmonar intersticial incidente, uma odds ratio de 0,48. Na análise tempo/evento, o intervalo de tempo até ao diagnóstico da doença foi significativamente superior, uma odds ratio de 0,41.⁴⁴

Existe alguma evidência que associa a utilização do MTX com uma redução do risco de desenvolvimento de demência, embora esta associação continue a ser controversa. Num estudo retrospectivo populacional levado a cabo no Reino Unido, a utilização de MTX pareceu reduzir para metade o risco de demência em doentes com artrite reumatoide, ao passo que outros csDMARD reduziram o risco em menor escala.⁴⁸

A demência é associada a inflamação sistêmica e localizada,⁴⁹ podendo colocar-se a hipótese de que qualquer efeito do MTX se deve às suas propriedades anti-inflamatórias.

A artrite reumatoide é um dos elementos da síndrome de Felty; apesar da presença de neutropenia, que caracteriza a doença, o MTX é o tratamento de primeira linha para este problema.^{50,51}



Pontos de boas práticas

Iniciar precocemente o tratamento com MTX, assim que a artrite reumatoide tenha sido diagnosticada

"Treat-to-target"

Começar com MTX em monoterapia e introduzir outros DMARD apenas se forem necessários para um doente específico

A dose inicial sugerida para MTX é de 10-15 mg/semana

Aumentar a dose tão rapidamente quanto tolerado, de acordo com uma estratégia de "treat-to-target"

Se for necessário aumentar a dose de MTX oral acima de 15 mg/semana, considerar mudar para MTX subcutâneo

Considerar mudar para MTX subcutâneo se um doente apresentar intolerância ao MTX oral

Permitir que decorram até 6 meses para que o MTX produza pleno efeito

DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug (fármaco antirreumático modificador de doença); MTX: metotrexato.

Bibliografia

1. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):3-15.
2. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68(1):1-25.
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-77.
4. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, & Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient?-MTX in the treat-to-target strategy. *J Clin Med* 2019;8(4):515.
5. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: Integrating systematic literature research and



- expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1086-93.
6. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020. Jan 22[epub antes da impressão]. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
 7. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: The treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2012;64(9):2824-35.
 8. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges SL, Jr., Ranganath VK, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: Results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2013;65(8):1985-94.
 9. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (SWEFOT trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009;374(9688):459-66.
 10. Muller RB, von Kempis J, Haile SR, & Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen Cohort. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45(1):28-34.
 11. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: The randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet* 2014;383(9914):321-32.
 12. Mueller RB, Spaeth M, von Restorff C, Ackermann C, Schulze-Koops H, & von Kempis J. Superiority of a treat-to-target strategy over conventional treatment with fixed csDMARD and corticosteroids: A multi-center randomized controlled trial in RA patients with an inadequate response to conventional synthetic DMARDs, and new therapy with certolizumab pegol. *J Clin Med* 2019;8(3):302.
 13. Alten R, Kruger K, Rellecke J, Schiffner-Rohe J, Behmer O, Schiffhorst G, et al. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. *Patient Prefer Adherence* 2016;10:2217-28.
 14. Fayad F, Ziade NR, Merheb G, Attoui S, Aiko A, Mroue K, et al. Patient preferences for rheumatoid arthritis treatments: Results from the national cross-sectional LERACS study. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:1619-25.
 15. Louder AM, Singh A, Saverno K, Cappelleri JC, Aten AJ, Koenig AS, et al. Patient preferences regarding rheumatoid arthritis therapies: A conjoint analysis. *Am Health Drug Benefits* 2016;9(2):84-93.



16. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):73-81.
17. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, Lin D, Tin D, Boire G, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1003-8.
18. Vena GA, Cassano N, & Iannone F. Update on subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis and psoriasis. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:105-16.
19. Li D, Yang Z, Kang P, & Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(6):656-62.
20. Islam MS, Haq SA, Islam MN, Azad AK, Islam MA, Barua R, et al. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med J* 2013;22(3):483-8.
21. Pichlmeier U, & Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(4):563-71.
22. Schiff MH, Jaffe JS, & Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: Drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1549-51.
23. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, & Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: Current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther* 2016;33(3):369-78.
24. Bergstra SA, Allaart CF, Stijnen T, & Landewé RBM. Meta-regression of a dose-response relationship of methotrexate in mono-and combination therapy in disease-modifying antirheumatic drug-naïve early rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69(10):1473-83.
25. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, & Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3299-308.
26. Visser K, & van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1094-9.
27. Lebbe C, Beyeler C, Gerber NJ, & Reichen J. Intraindividual variability of the bioavailability of low dose methotrexate after oral administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53(7):475-7.



28. Gaujoux-Viala C, Rinceval N, Dougados M, Combe B, & Fautrel B. Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: Results from the ESPOIR early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 2017;76(12):2054-60.
29. Emery P, Bingham CO, 3rd, Burmester GR, Bykerk VP, Furst DE, Mariette X, et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):96-104.
30. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012;39(8):1559-82.
31. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, Taggart A, Chalmers R, Oliver S, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(6):924-5.
32. Kruger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, et al. German 2012 guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis. Adapted EULAR recommendations and updated treatment algorithm. *Z Rheumatol* 2012;71(7):592-603.
33. Scott DG, Claydon P, & Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: The MENTOR study. *Scand J Rheumatol* 2014;43(6):470-6.
34. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, van der Werf JH, Linn-Rasker SP, van der Veen MJ, et al. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in a tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1849-52.
35. Mainman H, McClaren E, Heycock C, Saravanan V, Hamilton J, & Kelly C. When should we use parenteral methotrexate? *Clin Rheumatol* 2010;29(10):1093-8.
36. Fitzpatrick R, Scott DG, & Keary I. Cost-minimisation analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have had an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. *Clin Rheumatol* 2013;32(11):1605-12.
37. Ng B, & Chu A. Factors associated with methotrexate dosing and therapeutic decisions in veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2014;33(1):21-30.
38. Lee J, Pelkey R, Gubitosa J, Henrick MF, & Ganz ML. Comparing healthcare costs associated with oral and subcutaneous



- methotrexate or biologic therapy for rheumatoid arthritis in the United States. *Am Health Drug Benefits* 2017;10(1):42-9.
39. Rutkowska-Sak L, Rell-Bakalarska M, & Lisowska B. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Reumatologia/Rheumatology* 2009;47(4):207-11.
 40. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: The CareRA trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(1):27-34.
 41. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, Fries JF, & Ward MM. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65(2):334-42.
 42. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, & Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Lancet* 2002;359(9313):1173-7.
 43. Widdifield J, Abrahamowicz M, Paterson JM, Huang A, Thorne JC, Pope JE, et al. Associations between methotrexate use and the risk of cardiovascular events in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2019;46(5):467-74.
 44. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open* 2019;9(5):e028466.
 45. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, & Cottin V. The lung in rheumatoid arthritis: Focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(10):1544-54.
 46. Conway R, & Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis. *Panminerva Med* 2017;59(1):33-46.
 47. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, & Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(4):803-12.
 48. Judge A, Garriga C, Arden NK, Lovestone S, Prieto-Alhambra D, Cooper C, et al. Protective effect of antirheumatic drugs on dementia in rheumatoid arthritis patients. *Alzheimers Dement (N Y)* 2017;3(4):612-21.
 49. Mason A, Holmes C, & Edwards CJ. Inflammation and dementia: Using rheumatoid arthritis as a model to develop treatments? *Autoimmun Rev* 2018;17(9):919-25.
 50. Isasi C, Lopez-Martin JA, Angeles Trujillo M, Andreu JL, Palacio S, & Mulero J. Felty's syndrome: Response to low dose oral methotrexate. *J Rheumatol* 1989;16(7):983-5.
 51. Allen LS, & Groff G. Treatment of Felty's syndrome with low-dose oral methotrexate. *Arthritis Rheum* 1986;29(7):902-5.
-



Utilização de MTX em combinação com outros DMARD

Quando se deve utilizar MTX numa combinação terapêutica?



“O MTX é um grande aliado quando se combina com outros csDMARD e com bDMARD.

Quando utilizado concomitantemente com bDMARD, o MTX reduz a imunogenicidade da proteína administrada¹ e atua sinergicamente para aumentar a eficácia.”²

O MTX é o fármaco “âncora” para doentes com artrite reumatoide e constitui a base de regimes combinados.

Se um doente responder inadequadamente ao MTX, a combinação com outro csDMARD pode ser considerada na ausência de fatores de mau prognóstico.³ Na presença de fatores de mau prognóstico, a recomendação é acrescentar um bDMARD ou tsDMARD.³ O grupo de trabalho da EULAR declarou que todos os bDMARD são mais eficazes quando combinados com o MTX do que quando utilizados como monoterapia.³ Recomenda-se que, quando se introduzem bDMARD e tsDMARD no regime de tratamento, estes devem ser um acréscimo aos csDMARD.³ Para doentes com fatores de mau prognóstico e artrite reumatoide severa, a terapêutica combinada pode ser necessária desde o início, a fim de evitar um comprometimento funcional irreversível das articulações.⁴



Apesar destas orientações, o MTX ainda é frequentemente interrompido quando são introduzidos bDMARD ou tsDMARD.⁴ Nos EUA, tem havido uma queda significativa ao longo do tempo na proporção de doentes que continuam com o tratamento com MTX quando se introduz um bDMARD: 74,1% em 2009 e apenas 45,4% em 2012.⁵ Estes dados sugerem que o MTX está a ser subutilizado e utilizado de forma subótima, com possível prejuízo para os resultados dos doentes a longo prazo.

Que combinações de fármacos podem ser utilizadas com o MTX em doentes que respondem de forma subótima à monoterapia com MTX?

MTX em combinação com outros csDMARD

HCQ e SSZ são fármacos que se utilizam habitualmente em combinação com o MTX. A HCQ aumenta a exposição farmacocinética global ao MTX, reduzindo simultaneamente a concentração máxima de MTX e prolongando o tempo para a alcançar.⁶ A combinação de MTX e HCQ pode ser útil em doentes que tiveram uma resposta ao MTX, mas sem atingir o objetivo de tratamento desejado.⁷

Se um doente não tiver respondido adequadamente à monoterapia com MTX e não tiver fatores de mau prognóstico, o tratamento triplo com MTX+HCQ+SSZ pode ter vantagens sobre o início dos bDMARD.



Numa meta-análise da rede Cochrane, o tratamento triplo com MTX+HCQ+SSZ apresentou uma eficácia semelhante ao MTX mais um bDMARD em doentes com resposta inadequada à monoterapia com MTX.⁷



MTX em combinação com bDMARD



Os bDMARD deveriam ser, principalmente, um complemento a um csDMARD, exceto em doentes que não toleram qualquer csDMARD ou cuja utilização tem contraindicações.³ Em geral, os benefícios máximos dos bDMARD são obtidos em combinação com um csDMARD como o MTX.³

Aproximadamente dois terços dos doentes necessitarão de passar da monoterapia com MTX para um regime mais agressivo.⁸ A meta-análise da rede mostrou que mudar doentes que não responderam ao tratamento com MTX (ou outros csDMARD) para uma monoterapia com bDMARD melhora o resultado ACR50, a função e as taxas de remissão da artrite reumatoide em comparação com o tratamento continuado com csDMARD.⁹ No entanto, quando a resposta à monoterapia com MTX é inadequada, a questão mais relevante pode ser se se deve adicionar um bDMARD ou tsDMARD ao MTX ou substituir o MTX.

Os ensaios controlados aleatorizados em doentes com AR que não tenham respondido ao tratamento com MTX mostram que, ao adicionar um bDMARD, quer seja uma anti-citocina, um agente depletor das células B, ou bloqueador da co-estimulação, a terapia combinada com MTX pode ser vantajosa. Por exemplo, o estudo JESMR demonstrou que, nesses doentes, o índice numérico de resposta ACR (ACR-N) na semana 52 favorecia uma estratégia de adição de etanercept em vez de mudar para monoterapia com etanercept.¹⁰ Embora a progressão radiográfica na semana 52 não fosse estatisticamente diferente entre os grupos, o score de erosão foi negativo no grupo com tratamento combinado, e a progressão radiográfica foi reduzida entre as semanas 24 e 52, em comparação com o grupo que mudou de tratamento.¹⁰





Ensaio controlado aleatorizado mostram que é mais provável que os doentes respondam a uma combinação de inibidor de TNF com MTX do que a monoterapia com inibidor de TNF.¹⁰

As possíveis explicações para a eficácia da combinação de um bDMARD com MTX estão relacionadas com os seus mecanismos de ação complementares, interações farmacocinéticas e uma redução da imunogenicidade do bDMARD.⁴ Em termos dos seus efeitos anti-inflamatórios modificadores da doença, os inibidores de TNF e o MTX juntos têm um espectro de eficácia mais amplo do que qualquer um dos fármacos em separado.¹¹ Os inibidores de TNF afetam principalmente os monócitos e as células dendríticas, enquanto que o MTX inibe os linfócitos, pelo que existe um efeito terapêutico sinérgico quando os dois são combinados.¹¹

Como parte de uma combinação com adalimumab, o MTX parece ser eficaz, pelo menos, em parte, devido à sua capacidade de diminuir a depuração do bDMARD.¹² A eficácia do adalimumab pode ser limitada por baixas concentrações séricas. O ensaio CONCERTO demonstrou que as doses ascendentes de MTX, de 2,5 mg/semana até 10 mg/semana, aumentaram as concentrações séricas de adalimumab e isto foi acompanhado por uma tendência significativa de melhoria dos resultados.¹² As concentrações séricas e os resultados clínicos do adalimumab foram semelhantes para doses de MTX de 10 e 20 mg/semana. Esta importante observação sugere que para os doentes tratados com adalimumab que são intolerantes ao MTX em doses ≥ 20 mg/semana, os benefícios da terapia combinada podem ser preservados, reduzindo a dose de MTX para 10 mg/semana.

Após uma resposta inicial a um bDMARD, 30% dos doentes acabarão por não responder posteriormente ao tratamento; o aparecimento de anticorpos antifármaco é um dos principais fatores que determinam esse fracasso secundário.¹³



Num estudo observacional de falência secundária com bDMARD, foram encontrados anticorpos antifármaco em 27,1% dos doentes tratados com infliximab, 29% dos doentes tratados com adalimumabe e 0% dos doentes tratados com etanercept.¹⁴

O MTX concomitante pode impedir a formação de anticorpos antifármaco contra os inibidores do TNF¹. Desta forma, pode manter a eficácia do inibidor de TNF durante mais tempo e, possivelmente, prevenir eventos adversos mediados por complexos imunes.^{15,16} Demonstrou-se que o efeito do MTX na redução da imunogenicidade do adalimumabe e de outros inibidores biológicos do TNF é proporcional à dose, o que suporta a otimização da dose de MTX quando estes fármacos são utilizados em combinação.^{16,17} Entre os csDMARD, o MTX tem demonstrado ser o fármaco mais eficiente na prevenção do desenvolvimento de anticorpos antifármaco contra o infliximab.¹⁸



O uso concomitante de imunossuppressores, principalmente MTX, reduz em ~41% a proporção de doentes com anticorpos antifármaco detetáveis.¹

MTX em combinação com tsDMARD

A combinação do MTX com o tsDMARD tofacitinib demonstrou eficácia em doentes com resposta inadequada ou intolerância a, pelo menos, um DMARD, incluindo o MTX.¹⁹ O estudo de fase IIIb/IV ORAL Strategy, em doentes que apresentaram uma resposta inadequada ao MTX, comparou a eficácia da monoterapia com tofacitinib, o tofacitinib com MTX concomitante e o adalimumabe com MTX concomitante.²⁰ Neste estudo, a combinação de tofacitinib e MTX foi não-inferior ao adalimumabe mais MTX. No entanto, o tofacitinib como



À luz destas observações, os autores aconselham acrescentar um tsDMARD ao tratamento com MTX numa dose bem tolerada de MTX. No entanto, os tsDMARD também podem ser utilizados como monoterapia numa minoria de doentes com intolerância ao MTX.

Os dados disponíveis relativos à redução da dose de MTX quando se adiciona um bDMARD ao regime, não demonstraram melhoria dos “outcomes” ou diminuição da toxicidade. Nos ensaios TEMPO e COMET, os doentes foram aleatorizados para receberem monoterapia com MTX ou terapia combinada com MTX e etanercept.²² Uma análise *post hoc* revelou que existiam resultados de eficácia semelhantes, independentemente da dose de MTX, o que indica que a dose de MTX pode ser reduzida sem comprometer a eficácia.²²

No ensaio CONCERTO, os doentes tiveram melhores respostas clínicas a uma combinação de adalimumabe e

MTX quando a dose de MTX era de 10 ou 20 mg/semana do que quando as doses eram mais baixas; contudo, este estudo realizou-se com doentes sem tratamento prévio com MTX.¹² Nos doentes com uma resposta inadequada ao MTX, os resultados do estudo MUSICA não suportam a redução sistemática da dose de MTX quando se adiciona adalimumabe; a redução da dose de MTX não cumpriu os critérios de não-inferioridade da resposta clínica em comparação com a manutenção ou o aumento da dose de MTX.²³

Contudo, para encontrar a dose MTX ideal para um doente em concreto, é necessário avaliar a resposta terapêutica alcançável, tendo em conta a tolerabilidade desse doente. Além disso, quer o MTX seja utilizado como monoterapia ou em combinação com outros csDMARD ou terapêuticas dirigidas, pode ser necessário reduzir a dose de MTX para controlar os eventos adversos. Estes incluem infeções como a nasofaringite, que foi associada a uma dose ascendente de MTX no ensaio CONCERTO de adalimumabe mais MTX.¹² Os testes laboratoriais podem também exigir uma redução da dose de MTX, ou mesmo uma cessação; por exemplo, em caso de anomalias persistentes nos testes de função hepática ou citopenias.

Pontos de boas práticas

Antes de adicionar ou mudar para outro DMARD, verificar se o regime de tratamento com MTX foi otimizado e se o doente cumpre o tratamento

Para obter o máximo benefício de um bDMARD quando há uma resposta inadequada à monoterapia com MTX, adicionar o bDMARD ao MTX em vez de mudar para a monoterapia com bDMARD

O MTX ajuda a prevenir o aparecimento de anticorpos antifármaco para bDMARD, e pode assim aumentar a durabilidade do tratamento com bDMARD

Quando um tsDMARD é iniciado, pode ser feito como uma combinação com uma dose bem tolerada de MTX



Bibliografia

1. Garces S, Demengeot J, & Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(12):1947-55.
2. Donahue KE, Schulman ER, Gartlehner G, Jonas BL, Coker-Schwimmer E, Patel SV, et al. Comparative effectiveness of combining MTX with biologic drug therapy versus either MTX or biologics alone for early rheumatoid arthritis in adults: A systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2019;34(10):2232-45.
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-77.
4. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, & Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient?-MTX in the treat-to-target strategy. *J Clin Med* 2019;8(4):515.
5. O'Dell JR, Cohen SB, Thorne JC, & Kremer J. Treatment of rheumatoid arthritis in the USA: Premature use of tumor necrosis factor inhibition and underutilization of concomitant methotrexate. *Open Access Rheumatol* 2018;10:97-101.
6. Carmichael SJ, Beal J, Day RO, & Tett SE. Combination therapy with methotrexate and hydroxychloroquine for rheumatoid arthritis increases exposure to methotrexate. *J Rheumatol* 2002;29(10):2077-83.
7. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, Lin D, Tin D, Boire G, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1003-8.
8. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: The treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2012;64(9):2824-35.
9. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, & Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) failure: A Cochrane systematic review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD012437.
10. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting



- etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumatol* 2011;38(8):1585-92.
11. Witte T. Methotrexate as combination partner of TNF inhibitors and tocilizumab. What is reasonable from an immunological viewpoint? *Clin Rheumatol* 2015;34(4):629-34.
 12. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, Arulmani U, Florentinus S, Goss SL, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: The randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1037-44.
 13. Bandres Ciga S, Salvatierra J, Lopez-Sidro M, Garcia-Sanchez A, Duran R, Vives F, et al. An examination of the mechanisms involved in secondary clinical failure to adalimumab or etanercept in inflammatory arthropathies. *J Clin Rheumatol* 2015;21(3):115-9.
 14. Balsa A, Sanmarti R, Rosas J, Martin V, Cabeza A, Gomez S, et al. Drug immunogenicity in patients with inflammatory arthritis and secondary failure to tumour necrosis factor inhibitor therapies: The REASON study. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(4):688-93.
 15. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuno L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(8):1445-52.
 16. Jani M, Barton A, Warren RB, Griffiths CE, & Chinoy H. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(2):213-22.
 17. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, & Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012;71(11):1914-5.
 18. Dénarié D, Rinaudo-Gaujous M, Thomas T, Paul S, & Marotte H. Methotrexate reduced TNF bioactivity in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Mediators Inflamm* 2017;2017:3708250.
 19. Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: A meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:332.
 20. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): A phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390(10093):457-68.
 21. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(3):506-17.



22. Gallo G, Brock F, Kerkmann U, Kola B, & Huizinga TW. Efficacy of etanercept in combination with methotrexate in moderate-to-severe rheumatoid arthritis is not dependent on methotrexate dosage. *RMD Open* 2016;2(1):e000186.
 23. Kaeley GS, MacCarter DK, Goyal JR, Liu S, Chen K, Griffith J, et al. Similar improvements in patient-reported outcomes among rheumatoid arthritis patients treated with two different doses of methotrexate in combination with adalimumab: Results from the MUSICA trial. *Rheumatol Ther* 2018;5(1):123-34.
-



Efeitos adversos associados ao MTX

Quais são os possíveis problemas de toxicidade e tolerabilidade associados ao MTX?

Os problemas leves de tolerabilidade ao MTX são comuns em doentes com artrite reumatoide: aproximadamente 7 a 38% dos doentes interrompem o MTX no primeiro ano devido à tolerabilidade ou toxicidade.¹⁻³ Os efeitos adversos mais comuns do MTX são gastrointestinais, afetando 20 a 70% dos doentes nos primeiros 1-2 anos de tratamento.⁴ Os problemas específicos de tolerabilidade incluem náuseas, vômitos, diarreia, desconforto abdominal, anorexia, astenia e fadiga⁴⁻⁶ Em aproximadamente 1 a 3% das pessoas⁷ pode ocorrer perda de cabelo; que pode desenvolver-se gradualmente ao longo do tempo. Como com qualquer medicamento, os doentes e os médicos devem considerar os benefícios do tratamento versus os seus efeitos adversos.



Estratégias de mitigação para a má tolerabilidade do MTX oral:

- *Suplemento com ácido fólico ou ácido folínico*
- *Mudar de MTX oral para MTX subcutâneo*
- *Fracionar as doses orais de MTX; no entanto, desconhece-se o regime ideal para o fracionamento de doses*

A relação benefício-risco global para o MTX na artrite reumatoide é muito boa. Contudo, é importante enten-



Como com qualquer fármaco, existe a possibilidade de efeitos adversos raros, mas graves. Os médicos devem conhecer os sinais e sintomas destes efeitos adversos, os indicadores laboratoriais relevantes e os fatores de risco do doente, para que se possa estabelecer um diagnóstico e tratamento rápidos (Tabela 5). Alguns efeitos adversos do MTX são proporcionais à exposição, pelo que o médico deve estar sempre atento a quaisquer fatores que possam aumentar a exposição, incluindo a redução da função renal e as interações medicamentosas.

MTX⁸⁻¹⁰

Efeitos adversos	Comentários e medidas de atenuação
Efeitos adversos mais frequentes	
Gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia, desconforto abdominal, anorexia	• Administrar ao doente suplementos de folato • Mudar para MTX subcutâneo • Fracionar as doses orais de MTX
Hepáticos: elevação das transaminases	Embora o aumento dos níveis de transaminases seja comum, a hepatotoxicidade sintomática ou grave é incomum • Realizar análises regulares à função hepática para monitorizar elevações contínuas fora do intervalo normal • Administrar ao doente suplementos de folato • Reduzir ou interromper qualquer AINE concomitante (prescrito ou auto-administrado) • Reduzir/parar o consumo de álcool • Tratar a obesidade
Hematológicos: anemia, neutropenia, trombocitopenia	• Efetuar um hemograma completo antes de iniciar o MTX

Efeitos adversos	Comentários e medidas de atenuação
Efeitos adversos mais frequentes	
Cutâneos: exantema, eritema e prurido	• Tratar sintomaticamente e, dependendo da evolução, averiguar a perspectiva do doente sobre o benefício do tratamento face ao efeito adverso, antes de tomar uma decisão partilhada sobre o tratamento em curso com MTX
Gerais: dor de cabeça, cansaço, sonolência	• Debater os possíveis impactos na qualidade de vida com os doentes antes de iniciar o MTX. Assegurar que o doente cumpre a toma de um suplemento adequado de ácido fólico, e explicar que alguns efeitos adversos desta natureza podem diminuir com o tempo. Se não for o caso, averiguar a perspectiva do doente sobre o benefício do tratamento face ao efeito adverso, antes de tomar uma decisão partilhada sobre o tratamento em curso com MTX
Efeitos adversos mais graves	
Hepatotoxicidade: cirrose, fibrose, degeneração gordurosa, diminuição da albumina sérica, hepatite aguda, insuficiência hepática	Os efeitos hepáticos clinicamente mais significativos são raros ou muito raros • Antes de iniciar o MTX, verificar se existem fatores de risco como alcoolismo, insuficiência renal, doença hepática, deficiência da função hepática, hepatite viral; realizar teste de VIH em doentes de alto risco • Realizar análises sanguíneas regulares à função hepática • Reduzir a dose de MTX se as elevações contínuas em ALT/AST forem $>1,5 \times$ e $<3 \times$ o LSN • Interromper o MTX se as elevações contínuas em ALT/AST forem $>3 \times$ o LSN • Suspender o MTX se os níveis de ALT/AST permanecerem $>3 \times$ o LSN, e investigar • Estar alerta para o possível desenvolvimento de disfunção renal, por exemplo, no pós-operatório
Toxicidade renal: deficiência clinicamente significativa na função renal	• O MTX é contraindicado se a depuração de creatinina for <30 ml/min • A dose deve ser reduzida em 50%, se a depuração de creatinina for de 30-59 ml/min • Estar alerta para o possível desenvolvimento de disfunção renal, por exemplo, no pós-operatório



Efeitos adversos	Comentários e medidas de atenuação
Efeitos adversos mais graves	
Hematológicos: pancitopenia, supressão de medula óssea	A incidência de pancitopenia clinicamente importante é estimada em <1% • Realizar um hemograma completo antes de iniciar o MTX e vigiar • Administrar ao doente suplementos de folato • Não utilizar sulfametoxazol-trimetoprima duas vezes por dia para tratar infecções
Pulmão: pneumonite induzida por MTX	A pneumonite induzida por MTX é uma reação de hipersensibilidade potencialmente mortal • Estar alerta para sintomas agudos como febre, tosse não produtiva e dispneia • Informar os doentes para contactarem o seu médico se desenvolverem sintomas pulmonares significativos • Reconhecer e intervir cedo, incluindo interrupção da administração de MTX • Conhecer os padrões indicativos associados à pneumonite em radiografias e TC
Sistema nervoso: neurotoxicidade	As reações adversas graves são muito raras
Cardiovasculares: eventos tromboembólicos	Raros
Imunológicos: choque anafilático	Raros
Cutâneos: síndrome de Stevens-Johnson	Muito raro

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase, TC: tomografia computadorizada; VIH: vírus da imunodeficiência humana; MTX: metotrexato; AINE: anti-inflamatório não esteróide; LSN: limite superior da normalidade

A utilização de suplementos de ácido fólico com o MTX é benéfica?

Muitos doentes com artrite reumatoide têm deficiência de folato e, nos tratados com MTX, essa deficiência é ainda mais provável devido à sua atividade antifolato.^{9,11} A deficiência de folato está associada a feridas na boca, dor abdominal, elevação das enzimas hepáticas e depleção da medula óssea.⁹ Vários estudos demonstraram a eficácia



dos suplementos de folato na redução da incidência de problemas de tolerabilidade gastrointestinal e da toxicidade hepática associadas ao MTX, assim como na redução do número de doentes que interrompem o tratamento com MTX (Figura 10).^{12,13}

Figura 10. Redução relativa do risco dos efeitos adversos do MTX quando os doentes recebem suplementos de ácido fólico ou ácido folínico¹²

		26%	Náuseas, vômitos, dor abdominal
		77%	Elevação das transaminases
		28%*	Estomatite/feridas na boca
		61%	Descontinuação prematura do MTX (qualquer motivo)

*Não estatisticamente significativo

MTX: metotrexato

Numa revisão sistemática, os suplementos de ácido fólico ou folínico não pareciam ter qualquer efeito significativo sobre a eficácia do MTX na artrite reumatoide.¹² No entanto, nenhum deles deve ser administrado no mesmo dia que o MTX. Em particular, o ácido folínico deve ser administrado uma vez por semana no dia seguinte ao MTX; as doses de ácido folínico >7,5 mg/semana podem ter um impacto negativo na eficácia do MTX.⁹ A dose de ácido fólico pode oscilar entre 5 mg/semana até 5 mg/dia (exceto no dia da administração do MTX).⁹ Descobertas recentes questionam os benefícios adicionais do ácido fólico em doses elevadas em comparação com o ácido fólico em doses baixas.^{13,14} Uma revisão sistemática concluiu que não havia diferença estatística entre os suplementos de folato em doses ≥ 25 mg/semana e ≤ 10 mg/semana sobre a toxicidade ou a eficácia do MTX.¹³



Não foram publicados dados que confirmem que o ácido fólico seja significativamente menos eficaz do que o ácido fólico, mas o ácido fólico pode ser mais eficaz em termos de custos.⁹



As diretrizes recomendam fortemente que os doentes com artrite reumatoide tomem, pelo menos, 5 mg de ácido fólico por semana com o tratamento com MTX.¹⁰

O ácido fólico não deve ser administrado no mesmo dia que o MTX e tomá-lo 2 dias antes do MTX pode melhorar a sua tolerabilidade.⁹

É útil reduzir a dose de MTX para mitigar os seus efeitos adversos?

A dose de MTX está correlacionada com a intensidade dos efeitos adversos, mas a sua eficácia também está relacionada com a dose.¹⁵⁻¹⁷ Assim, apesar de o MTX ter um amplo intervalo de titulação, a redução da dose pode afetar negativamente a eficácia^{17,18} e a retirada completa do MTX está associada ao desencadeamento de crises da doença. A redução gradual da dose é uma estratégia para mitigar este risco de desencadeamento de crises, mas existem outras possibilidades: redução gradual/retirada do MTX como parte de um regime “step-down” combinado de DMARDs; e redução gradual/retirada do MTX quando é prescrito juntamente com agentes biológicos.¹⁹

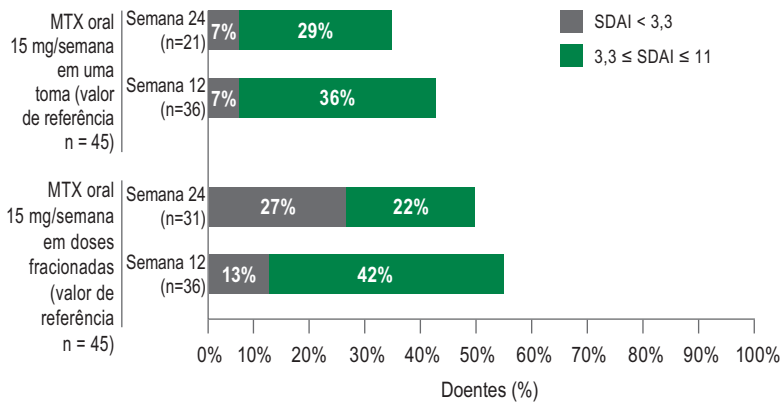
É evidente que é necessário atingir um equilíbrio entre os efeitos adversos do MTX e a maximização da sua eficácia. A quantidade global de MTX administrada não é o único ajuste disponível, a dose pode ser fracionada ao longo da semana.

Foi demonstrado que o fracionamento de 25-35 mg de MTX oral em duas doses aumentou a biodisponibilidade em 28%.²⁰ Num pequeno estudo aleatorizado, associou-



-se uma dose oral de 15 mg ou 22,5 mg de MTX a melhores resultados de eficácia quando foi fracionada em 2 ou 3 doses distribuídas ao longo da semana, em vez de ser administrada como dose única, sem que a taxa de eventos adversos tenha sido afetada (Figura 11).²¹

Figura 11. Outcomes com doses únicas ou divididas de MTX oral avaliadas pelo Índice Simplificado de Atividade da Doença²¹



MTX: metotrexato; SDAI: Índice Simplificado de Atividade da Doença

Antes de ser tomada uma decisão para reduzir a dose de MTX:

- Considerar a mudança de MTX oral para MTX subcutâneo, o que poderia reduzir os efeitos adversos gastrointestinais
- Fracionar uma dose oral é uma opção possível, mas desconhece-se o regime de fracionamento ideal
- Utilizar suplemento de folato para reduzir os efeitos adversos gastrointestinais
- Verificar se existem interações medicamentosas e comprometimento da função renal, o que pode aumentar a exposição ao MTX
- Verificar o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides, que poderia reduzir a função renal e causar elevações nas enzimas hepáticas



Quais são as principais interações medicamentosas que é necessário considerar para o tratamento com MTX?

As principais interações medicamentosas para o MTX estão listadas na Tabela 6.

Tabela 6. Principais interações medicamentosas com o MTX⁹

Fármaco com interação	Natureza da interação	Efeito da interação
Alopurinol, triantereno	Desconhecido	Aumento dos níveis de MTX
Ciprofloxacina, cefalotina, penicilina, probenecida, sulfonamidas	Diminuição da depuração renal do MTX	
Diuréticos, inibidores da bomba de prótons	Diminuição da excreção de MTX	
Probenecida	Aumento da reabsorção de MTX pelo túbulo renal	
Cloranfenicol, tetraciclina	Diminuição da absorção intestinal do MTX	Diminuição dos níveis de MTX
Cloranfenicol, cotrimoxazol, pirimetamina, sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprima	Mielotoxicidade	Aumento do risco de supressão da medula óssea
Álcool, leflunomida	Hepatotoxicidade	Aumento da toxicidade hepática

MTX: metotrexato

i

O sulfametoxazol-trimetoprim não deve ser utilizado duas vezes por dia para tratar infecções em doentes que recebam MTX.

Pode utilizar-se profilaticamente três vezes por semana para a prevenção de Pneumocystis jirovecii.



Quaisquer fármacos que afetem a função renal podem aumentar a biodisponibilidade do MTX, incluindo os AINE, que demonstraram aumentar o risco de eventos adversos graves, incluindo insuficiência renal e citopenias.



Foi relatado que a utilização concomitante de AINE aumenta a incidência de acontecimentos adversos graves em 40%.²²

Tenha cuidado ao prescrever AINE a doentes que estejam a ser tratados com MTX.

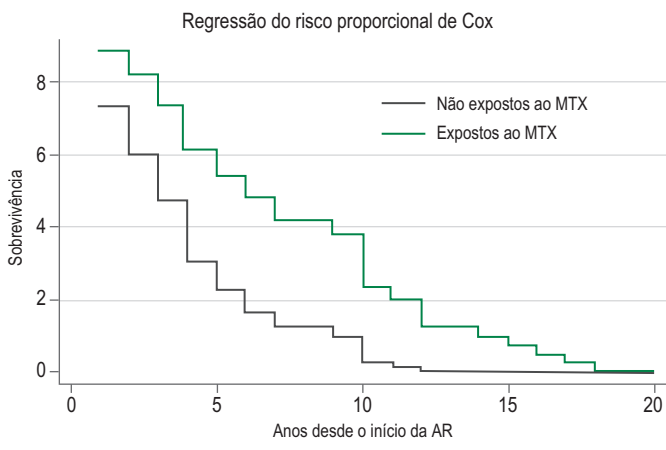
Monitorize de perto a automedicação com AINE.

O MTX causa doença pulmonar intersticial?

A doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide pode afetar ~10% dos doentes e pode ter impacto na mortalidade e morbilidade.^{23,24} O tratamento com o MTX foi implicado no seu desenvolvimento,²⁵ mas uma meta-análise recente não conseguiu confirmar que exista uma associação entre o tratamento com MTX e a doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide.²⁶ Além disso, um grande estudo de coorte multicêntrico da artrite reumatoide, que abordou especificamente esta questão, concluiu que o MTX não estava relacionado com um aumento do risco de doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide e, de facto, pode atrasar o seu aparecimento (Figura 12).²⁷



Figura 12. Momento até ao surgimento da doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide, desde os primeiros sintomas articulares da artrite reumatoide²⁷



A análise proporcional de Cox tempo/evento mostra o momento do início da DPI-AR desde os primeiros sintomas articulares de AR em grupos expostos ao MTX (n=1578) e não expostos ao MTX (n=1114).

DPI: doença pulmonar intersticial; MTX: metotrexato; AR: artrite reumatoide

i

A doença pulmonar intersticial é uma manifestação comum da artrite reumatoide. Dados recentes indicam que o MTX não está relacionado com um risco acrescido de doença pulmonar intersticial associada à artrite reumatoide.^{24,27-30}

Existem eventos adversos cutâneos associados ao MTX?

Os doentes com artrite reumatoide que tomam MTX têm uma maior incidência de cancro de pele não melanoma. Em particular, doses acumuladas mais elevadas de MTX aumentam a incidência de carcinoma basocelular.³¹ Nos meses de verão ou em países com elevada exposição solar, é aconselhável que os doentes com artrite reuma-



toide que tomam MTX utilizem protetor solar (SPF ≥ 30) e um chapéu para se protegerem do sol.³² O MTX não é um fármaco fotossensibilizante enquanto tal, mas pode produzir uma reação chamada “radiation recall”. As zonas onde os doentes tiveram queimaduras solares no passado podem reagir novamente após o início do MTX.

Pontos de boas práticas

Pontos a considerar como melhores práticas em termos de cuidados antes de iniciar o MTX

Estabelecer o diagnóstico da artrite reumatoide e a necessidade de tratamento

Definir o objetivo terapêutico

Envolver o doente na tomada de decisão partilhada

Verificar se existem doenças crónicas renais ou hepáticas

Comprovar um possível diagnóstico de infeção ativa/crónica por herpes zóster, tuberculose, hepatite, VIH ou infeção fúngica relevante

Comprovar um possível diagnóstico de qualquer imunodeficiência

Avaliar uma radiografia de tórax de referência

Avaliar os fatores de risco cardiovascular do doente

Avaliar a possível existência de doença neoplásica

Verificar se existe anemia, leucopenia ou trombocitopenia

Documentar o estado de vacinação

Documentar o tratamento farmacológico concomitante

Avaliar o estado mental do doente e a sua resiliência e estratégias de sobrevivência

Debater os hábitos tabágicos e os benefícios de deixar de fumar

Avaliar o consumo de álcool

Debater assuntos relacionados com planeamento familiar e contraceção, conforme o caso



Bibliografia

1. Weinblatt ME, 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(13):818-22.
2. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: A forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44(7):1515-24.
3. Alarcon GS, Tracy IC, & Blackburn WVD, Jr. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum* 1989;32(6):671-6.
4. Wang W, Zhou H, & Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem* 2018;158:502-16.
5. Hope HF, Hyrich KL, Anderson J, Bluett J, Sergeant JC, Barton A, et al. The predictors of and reasons for non-adherence in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis commencing methotrexate. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(1):213-23.
6. Bedoui Y, Guillot X, Selambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an old drug with new tricks. *Int J Mol Sci* 2019;20(20):5023.
7. The Arthritis Foundation. Getting to the root of hair loss. Retirado de <https://www.arthritis.org/living-with-arthritis/treatments/medication/side-effects/hair-loss-disease-arthritis.php> (acedido em março de 2020).
8. Nordimet® Summary of Product Characteristics (2019). Retirado de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nordimet#product-information-section> (acedido em março de 2020).
9. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, & Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient?-MTX in the treat-to-target strategy. *J Clin Med* 2019;8(4):515.
10. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: Integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1086-93.
11. Lebbe C, Beyeler C, Gerber NJ, & Reichen J. Intraindividual variability of the bioavailability of low dose methotrexate after oral administration in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53(7):475-7.
12. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in



- patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD000951. DOI: 10.1002/14651858.CD000951.pub2(5).
13. Liu L, Liu S, Wang C, Guan W, Zhang Y, Hu W, et al. Folate supplementation for methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review. *J Clin Rheumatol* 2019;25(5):197-202.
 14. Stamp LK, O'Donnell JL, Frampton C, Drake J, Zhang M, Barclay M, et al. A pilot randomized controlled double-blind trial of high-versus low-dose weekly folic acid in people with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Clin Rheumatol* 2010;25(7):284-7.
 15. Rutkowska-Sak L, Rell-Bakalarska M, & Lisowska B. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Reumatologia/Rheumatology* 2009;47(4):207-11.
 16. Verstappen SM, Bakker MF, Heurkens AH, van der Veen MJ, Kruize AA, Geurts MA, et al. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate tight control therapy: The CAMERA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1044-8.
 17. Visser K, & van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1094-9.
 18. Bello AE, Perkins EL, Jay R, & Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol* 2017;9:67-79.
 19. Subesinghe S, & Scott IC. Key findings from studies of methotrexate tapering and withdrawal in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8(6):751-60.
 20. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, & van de Laar M. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: A pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(3):481-5.
 21. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Agarwal G, & Asthana A. Oral methotrexate in split dose weekly versus oral or parenteral methotrexate once weekly in rheumatoid arthritis: A short-term study. *Int J Rheum Dis* 2018;21(5):1010-7.
 22. Svanstrom H, Lund M, Melbye M, & Pasternak B. Concomitant use of low-dose methotrexate and NSAIDs and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27(8):885-93.
 23. Suda T. Up-to-date information on rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2015;9(Suppl 1):155-62.
 24. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Perez-Roman DI, Perez-Dorame R, Mateos-Toledo H, & Mejia M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): Methotrexate and the



- severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol* 2017;36(7):1493-500.
25. Conway R, & Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis. *Paininerva Med* 2017;59(1):33-46.
 26. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, & Carey JJ. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(4):803-12.
 27. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open* 2019;9(5):e028466.
 28. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, & Carey JJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: Systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1269.
 29. Fragoulis GE, Conway R, & Nikiphorou E. Methotrexate and interstitial lung disease: Controversies and questions. A narrative review of the literature. *Rheumatology* 2019;58(11):1900-6.
 30. England BR, Sayles H, Michaud K, Thiele GM, Poole JA, Caplan L, et al. Chronic lung disease in US Veterans with rheumatoid arthritis and the impact on survival. *Clin Rheumatol* 2018;37(11):2907-15.
 31. Lange E, Blizzard L, Venn A, Francis H, & Jones G. Disease-modifying anti-rheumatic drugs and non-melanoma skin cancer in inflammatory arthritis patients: A retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(9):1594-600.
 32. Tsao N, Marra C, & Hirukawa L. Sun exposure, medications and rheumatoid arthritis. *The Arthritis Newsletter*, Summer 2013. Retirado de <https://www.arthritisresearch.ca/sun-exposure-medications-and-rheumatoid-arthritis> (acedido em março de 2020).
-



Utilização de MTX em cenários clínicos específicos

O MTX pode ser utilizado em mulheres grávidas ou lactantes?



O MTX é abortivo e teratogénico, pelo que é contraindicado durante a gravidez.¹

O MTX é excretado no leite materno e não deve ser utilizado em mulheres lactantes¹

O tratamento com MTX deve ser interrompido antes de uma conceção planeada. As recomendações sobre o tempo de espera até à conceção variam de 48 horas a 6 meses, pelo que o médico deve consultar as informações e orientações nacionais de prescrição.² Estas podem variar de um país para outro. A qualquer mulher que tenha sido tratada com MTX nos 3 meses anteriores à conceção deve ser prescrito um suplemento de 5 mg/dia de folato durante toda a gravidez.³ Em caso de gravidez não planeada, o MTX deve ser imediatamente interrompido.³

O MTX é excretado no leite materno em baixas concentrações, podendo acumular-se nos tecidos neonatais. Por conseguinte, é contraindicado durante a amamentação. As diretrizes da EULAR⁴ e da British Society for Rheumatology-British Health Professionals in Rheumatology (BSR-BHPR)³ recomendam que as mães que amamentam evitem o MTX.



O MTX pode ser utilizado em homens cujas parceiras estão a tentar conceber?

Anteriormente, os homens eram aconselhados a parar de tomar o MTX 3 meses antes de tentarem conceber uma criança. Esta não era uma recomendação baseada em evidência e não é suportada por dados recentes. Num estudo dinamarquês de âmbito nacional, foram notificados 127 nados-vivos em que o pai foi exposto ao MTX; não houve associação entre a exposição paterna ao MTX nos 90 dias anteriores à gravidez e malformações congénitas, nados-mortos ou nascimentos prematuros.⁵ As diretrizes britânicas atuais indicam que não é necessário que os homens deixem de tomar MTX antes de conceberem um filho.³

Os doentes podem ser vacinados eficazmente durante o tratamento com MTX?

O MTX reduz significativamente a resposta a algumas vacinas, devido à sua inibição do sistema imunitário. Os doentes com artrite reumatoide são mais suscetíveis a infeções do que os indivíduos saudáveis, sendo particularmente importante protegê-los contra infeções gripais, pneumocócicas e por herpes zóster.² A vacina pneumocócica (PPSV-23) é recomendada em doentes sob imunossupressão e deve ser repetida 5 anos após a primeira vacinação.⁶ Outras vacinas inativadas (por exemplo, tétano, difteria, tosse convulsa, papilomavírus humano e vacinas meningocócicas) devem ser administradas de acordo com as mesmas indicações e cronogramas que na população adulta em geral. Idealmente, quaisquer vacinas de que um indivíduo necessite devem ser administradas antes de iniciar o tratamento com MTX. Se tal não for possível, o MTX pode ser temporariamente interrompido; no caso da vacina contra a gripe sazonal, a interrupção do MTX durante 2 semanas após a vacinação pode ajudar a mitigar uma resposta reduzida.^{2,7}



No caso de vacinas vivas, a supressão do sistema imunitário pelo MTX pode colocar o doente em risco de infecção pela estirpe vacinal. De um modo geral, não se recomendam as vacinas vivas como a febre amarela, sarampo/papeira/rubéola, varicela e tifoide oral em doentes a serem tratados com MTX, embora seja necessário ter em conta as circunstâncias individuais.²



Rever o historial de vacinação de doentes com artrite reumatoide. Verificar se os doentes têm todas as vacinas habitualmente recomendadas em dia, conforme apropriado para a sua idade e risco. Para máxima proteção, quaisquer vacinas inativadas (não vivas) necessárias devem ser administradas 2 semanas antes de se iniciar o tratamento com MTX. Se tal não for possível, considerar uma interrupção temporária de 2 semanas do tratamento com MTX.²

Deve interromper-se a administração de MTX antes de uma cirurgia?

Os cirurgiões receiam, por vezes, que a utilização de csDMARD na altura de procedimentos cirúrgicos possa aumentar o risco de infeção e atrasar a cicatrização das feridas. Contudo, não existe evidência que suporte a interrupção do MTX para uma cirurgia. Num ensaio prospetivo com 388 doentes com artrite reumatoide submetidos a cirurgia, a incidência de infeções foi significativamente menor em doentes aleatorizados para continuarem com o MTX do que naqueles que interromperam o tratamento com MTX desde 2 semanas antes da cirurgia a 2 semanas depois (2% vs. 15%, $p < 0,003$).⁸ O risco de desencadeamento de crises é outra consideração; estas ocorreram em 8% dos doentes que interromperam o MTX e em nenhum daqueles que continuaram o MTX.





Continuar o tratamento com MTX em doentes submetidos a cirurgia.^{2,9}

Permanecer alerta para qualquer redução pós-operatória da função renal, já que pode aumentar a exposição ao MTX e o risco de toxicidade.

MTX e infeção intercorrente

Os doentes com AR têm um risco significativamente maior de contrair infeções, particularmente quando a doença está ativa ou quando há comorbidades presentes. No entanto, o MTX parece estar associado a um aumento mínimo do risco de infeção.

Para doentes com infeções leves (por exemplo, constipação comum e infeções que não requerem antibióticos) foi recomendado que o MTX seja continuado.¹⁰ Em doentes com infeções moderadas (ou seja, que requerem tratamento antibiótico), o MTX deve ser suspenso até que o ciclo de antibióticos tenha terminado e os sintomas clínicos tenham sido resolvidos. Em caso de infeções bacterianas graves (ou seja, que requerem admissão hospitalar ou antibióticos intravenosos), o MTX deve ser suspenso até que o tratamento com antibióticos esteja concluído, os marcadores inflamatórios tenham voltado aos níveis de base e os sintomas clínicos tenham sido resolvidos.

Em infeções graves, particularmente se houver comprometimento renal e/ou desidratação, deve considerar-se também o resgate com ácido folínico intravenoso na fase inicial da infeção.

Durante a pandemia de SARS-CoV-2 de 2020, os doentes com sintomas de Covid-19 foram aconselhados a descontinuar o MTX até estarem completamente recuperados, e a consultar o seu reumatologista.



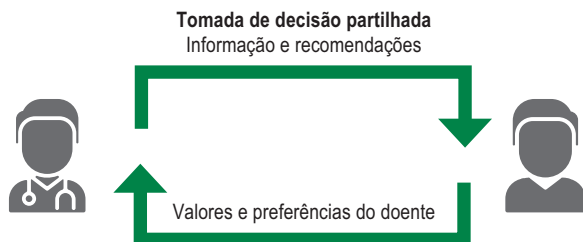
Bibliografia

1. Nordimet® Summary of Product Characteristics (2019). Retirado de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nordimet#product-information-section> (acedido em março de 2020).
2. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, & Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient?-MTX in the treat-to-target strategy. *J Clin Med* 2019;8(4):515.
3. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(9):1693-7.
4. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):795-810.
5. Eck LK, Jensen TB, Mastrogiannis D, Torp-Pedersen A, Askaa B, Nielsen TK, et al. Risk of adverse pregnancy outcome after paternal exposure to methotrexate within 90 days before pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;129(4):707-14.
6. Perry LM, Winthrop KL, & Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2014;16(8):431.
7. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):898-904.
8. Grennan DM, Gray J, Loudon J, & Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60(3):214-7.
9. Fleury G, Mania S, Hannouche D, & Gabay C. The perioperative use of synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14563.
10. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh S, Spickett GP, & Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: What is the evidence? *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(8):867-71.



Tomada de decisão partilhada

O que é a tomada de decisão partilhada?



A tomada de decisão partilhada permite ao médico e ao seu doente individualizar o tratamento em conjunto. É um processo bidirecional que consiste em muito mais do que fornecer ao doente informações e pedir-lhe que tome uma decisão informada. É fundamental, mas não suficiente, uma informação equilibrada, baseada em evidência contextualizada. É necessário que o doente seja capaz de considerar e expressar os seus próprios valores e preferências conhecendo todos os factos; de igual modo, o médico não pode formular a sua recomendação apenas com base no estado clínico: precisa de compreender a perspetiva e motivação do seu doente. A tomada de decisão partilhada engloba toda a estratégia de tratamento, incluindo os objetivos do tratamento e o plano de gestão, bem como a escolha dos fármacos.¹

Os profissionais de saúde e os doentes com artrite reumatoide colaboraram num estudo francês para determinar que conhecimentos são essenciais para os doentes gerirem a sua patologia.² As áreas de conhecimento mais importantes, de acordo com o número de itens que



abrangeram como percentagem de todos os itens essenciais em todas as áreas de conhecimento, foram o tratamento farmacológico (31,9%), o conhecimento da doença (21,7%), as capacidades adaptativas, tais como as relações com os profissionais de saúde (17,4%), e o tratamento não farmacológico, tais como a proteção das articulações e a atividade física.

Num grande inquérito global aos clínicos e respetivos doentes com artrite reumatoide:³

- *61% dos doentes sentiam-se desconfortáveis ao manifestarem as suas preocupações ou receios ao seu médico*
- *52% dos doentes acreditavam que um melhor debate otimizaria o controlo da sua artrite reumatoide*
- *88% dos médicos concordaram que os doentes estariam mais satisfeitos com a sua experiência de tratamento se estivessem envolvidos na tomada de decisões*



Pode a tomada de decisão partilhada funcionar com uma abordagem “treat-to-target”?

Os doentes com artrite reumatoide têm uma série de crenças e atitudes em relação a possíveis tratamentos⁴ que podem, por vezes, influenciar negativamente as expectativas do doente em relação a uma abordagem “treat-to-target”. De facto, os dados do ensaio TRACTION nos EUA demonstraram que a preferência dos doentes constituiu um obstáculo à implementação de uma estratégia “treat-to-target” em 37% das consultas, em que o tratamento não foi ajustado apesar de não ter sido alcançado um objetivo de tratamento predeterminado.⁵ Os doentes podem resistir a mudanças no seu tratamento, baseando-se exclusivamente na atividade da doença. Um inquérito



realizado nos Países Baixos revelou que os cinco fatores mais importantes para os doentes, no que diz respeito à decisão de aumentar o tratamento, foram o nível de capacidade funcional atual, a motivação para melhorar, a confiança no seu reumatologista, a satisfação com o seu DMARD atual e o número atual de articulações dolorosas.⁶

Contudo, o modelo baseado na consciência situacional demonstrou que é viável uma estratégia “treat-to-target” colaborativa. A atividade da doença, em termos de dor atual e recente, capacidade funcional e incapacidade global, foi importante para a avaliação do doente quanto à discrepância entre o estado atual da doença e o estado desejado.⁷ As crenças sobre a eficácia do tratamento e a capacidade de o doente controlar a doença foram significativas, mas não anularam as considerações sobre a atividade da doença; o fator mais importante para o doente na avaliação do seu progresso foi a dor atual. Os médicos avaliam a atividade da doença utilizando scores compostos e fazem previsões com base nos seus conhecimentos e experiência. Os doentes avaliam aspetos individuais da atividade da doença e interpretam-nos no contexto das suas próprias crenças. A compreensão, tanto dos pontos em comum como das diferenças potencialmente complementares a abordar, deverá ajudar a implementar uma estratégia “treat-to-target” viável.

“A tomada de decisão partilhada requer ouvir atentamente os objetivos de tratamento do próprio doente e explicar quais os melhores meios para alcançar o que é realisticamente possível, otimizando simultaneamente os resultados globais, tanto a curto como a longo prazo. A estratégia de tratamento tem que ter uma relação benefício-risco que seja aceitável na perspetiva do doente.”

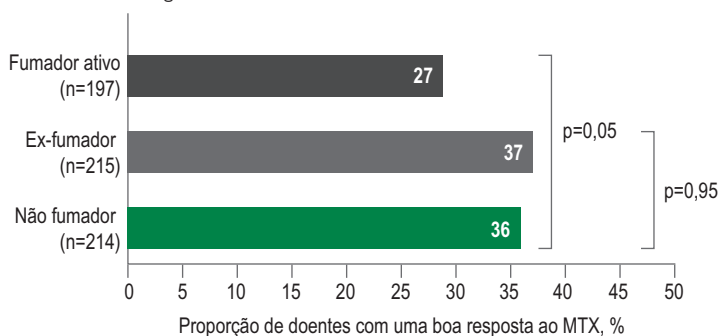


Como se pode ajudar os doentes a prepararem-se para um tratamento bem-sucedido com MTX?

Existem alguns fatores de risco para uma má resposta ao MTX que se diz serem “modificáveis” e que os doentes podem resolver por si próprios e, por vezes, com ajuda profissional:

Deixar de fumar deve ser uma prioridade. O tabagismo pode afetar negativamente as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do MTX⁸ e prediz uma má resposta ao MTX.⁸⁻¹¹ Todos os doentes devem ser encorajados a deixar de fumar, uma vez que os ex-fumadores respondem tão bem à monoterapia com MTX como aqueles que nunca fumaram (Figura 13).¹²

Figura 13. Resposta à monoterapia com MTX em função dos hábitos tabágicos¹²



Uma boa resposta foi avaliada utilizando os critérios EULAR na consulta dos 3 meses.
EULAR: Liga Europeia contra o Reumatismo; MTX: metotrexato

O American College of Rheumatology desaconselha o consumo de álcool durante o tratamento com MTX devido ao seu potencial para aumentar o risco de hepatotoxicidade por MTX.¹³ As evidências desta associação têm sido contraditória,¹⁴ mas dados recentes são mais claros. Uma análise do *Clinical Practice Research Datalink* nacional do Reino Unido demonstrou que o consumo excessivo de



álcool, definido como >21 unidades por semana, estava associado a um risco acrescido de elevação das transaminases em doentes com artrite reumatoide que iniciam o tratamento com MTX.¹⁵ Um consumo semanal de álcool <14 unidades não parecia aumentar o risco de hepatotoxicidade,¹⁵ pelo que a ingestão moderada pode ser aceitável para a maioria dos doentes se os níveis de enzimas hepáticas permanecerem dentro dos limites normais.¹⁶

A evidência proveniente da prática clínica mostra que a ansiedade está associada a uma não resposta ao MTX.¹⁷ Um debate honesto e aberto como parte da tomada de decisão partilhada permite ao médico dissipar quaisquer receios infundados; a comunicação de expectativas positivas mas realistas pode ajudar a reduzir a ansiedade e a melhorar os resultados.¹⁶ Informar os doentes sobre o que podem esperar do tratamento com MTX, em termos da sua provável magnitude do benefício, da rapidez do aparecimento e da atenuação de possível toxicidade, pode também ajudá-los a aderir ao tratamento, o que aumentará a probabilidade de sucesso.

“Muitos doentes consideram a informação fornecida nos folhetos informativos altamente alarmante e a ansiedade pode ser exacerbada pelas suas próprias pesquisas na Internet.

É essencial que um doente possa debater os prováveis benefícios e riscos de um fármaco com o seu médico, num ambiente de honestidade e confiança. Trabalhando em conjunto, pode estabelecer-se e aperfeiçoar-se um regime de tratamento para obter os melhores resultados possíveis, mitigando simultaneamente os riscos.”

Quais são os benefícios de uma tomada de decisão partilhada com os doentes?

Os potenciais benefícios da tomada de decisão partilhada incluem:

- Melhor adesão ao tratamento



- Menor risco de descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos
- Maior satisfação do doente com o tratamento
- Redução da ansiedade
- Maior recetividade ao ajuste do tratamento como parte de uma estratégia “treat-to-target “

Que estratégias podem ser utilizadas para envolver os doentes no seu tratamento?

Podem utilizar-se várias estratégias para ajudar os doentes a participar na tomada de decisões e a assumir a responsabilidade de otimizar a possibilidade de sucesso do tratamento. Estas incluem comparecer a consultas hospitalares, tomar a medicação regularmente e fazer modificações no estilo de vida, como deixar de fumar. O contacto telefónico realizado por pessoal de enfermagem pode ser útil para alguns doentes.¹⁸ Num projeto-piloto, três temas principais surgiram a partir de conversas telefónicas: o sentimento de estar assoberbado pelo diagnóstico da artrite reumatoide; medo dos efeitos da doença; e valorização deste contacto pessoal.¹⁸

Foram descritas ferramentas concebidas especificamente para promover a tomada de decisões partilhadas e dar poder aos doentes.^{19,20} Uma ferramenta baseada na Internet ajudou os doentes a explorar as opções de tratamento clinicamente adequadas para eles após uma conversa inicial com o seu médico. O website permitiu aos doentes comparar os fármacos debatidos com os seus médicos e continha exercícios para ajudá-los a compreender as suas próprias preferências e dar forma às suas preocupações e questões. Outras ferramentas podem centrar-se em clarificar as atitudes do doente face aos diferentes aspetos do tratamento farmacológico e do seu perfil de risco, a chamada ferramenta de clarificação de valores.¹⁹





A utilização de uma ferramenta de clarificação de valores para os doentes pode ajudar na tomada de decisões partilhadas sem necessidade de tempo adicional de consulta.¹⁹

Num estudo realizado, foi dada aos doentes uma ferramenta simples para ajudá-los a identificar o que lhes interessava mais e menos nos fármacos para a artrite reumatoide, por exemplo, a aversão a riscos muito reduzidos de um efeito adverso com risco de vida ou a aversão a injeções.

- *A utilização desta ferramenta aumentou o número de consultas em que os doentes expressaram os seus valores ou preferências ao considerar diferentes opções de tratamento.*
- *Um número superior de médicos pôde basear as suas recomendações nas prioridades declaradas pelo doente.*

Pontos de boas práticas

Disponha de tempo para debater os seguintes tópicos com o seu doente como parte da tomada de decisão partilhada

Medos, crenças, esperanças e expectativas

- Acalmar preocupações infundadas
- Encorajar uma atitude positiva mas realista
- Incluir as preferências dos doentes no plano de tratamento
- Ser compreensivo quanto a aspetos do tratamento que possam afetar subjetivamente a qualidade de vida de um indivíduo

Vias de administração do MTX

- Debater os prós e os contras dos comprimidos e das injeções subcutâneas

Velocidade de resposta ao MTX

- Informar o doente sobre quanto tempo poderá demorar até que possa sentir todos os benefícios do MTX



Disponha de tempo para debater os seguintes tópicos com o seu doente como parte da tomada de decisão partilhada

Possível toxicidade do MTX

- Explicar a possível toxicidade, a dimensão do risco e as estratégias de mitigação com análises sanguíneas periódicas

Possíveis problemas de tolerabilidade

- Assegurar ao doente que, embora os efeitos adversos gastrointestinais sejam comuns, estes podem ser melhorados com suplementos de ácido fólico ou utilizando MTX subcutâneo

Planeamento familiar

- Se apropriado, explicar a necessidade de contraceção durante o tratamento com MTX
- Debater a necessidade de interrupção do MTX se uma mulher planeia ter um filho no futuro

Vacinas

- Planeamento das vacinas sazonais e não sazonais
- Vacinas para viajantes

Consumo de álcool

Tabagismo

Interações medicamentosas

- Avisar sobre os riscos dos AINE de venda livre

Bibliografia

1. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-77.
2. Beauvais C, Rodere M, Pereira B, Legoupil N, Piperno M, Pallot Prades B, et al. Essential knowledge for patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: Results of a multicentric survey in France among health professionals and patients. *Joint Bone Spine* 2019;86(6):747-52.
3. Gibofsky A, Galloway J, Kekow J, Zerbini C, de la Vega M, Lee G, et al. Comparison of patient and physician perspectives in the management of rheumatoid arthritis: Results from global physician-and patient-based surveys. *Health Qual Life Outcomes* 2018;16(1):211.



4. Fraenkel L, Nowell WB, Michel G, & Wiedmeyer C. Preference phenotypes to facilitate shared decision-making in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(5):678-83.
5. Zak A, Corrigan C, Yu Z, Bittton A, Fraenkel L, Harrold L, et al. Barriers to treatment adjustment within a treat to target strategy in rheumatoid arthritis: A secondary analysis of the TRACTION trial. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(11):1933-7.
6. van Hulst LT, Kievit W, van Bommel R, van Riel PL, & Fraenkel L. Rheumatoid arthritis patients and rheumatologists approach the decision to escalate care differently: Results of a maximum difference scaling experiment. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(10):1407-14.
7. Falzer PR. Treat-to-target and shared decision making in rheumatoid arthritis treatment: Is it feasible? *Int J Rheum Dis* 2019;22(9):1706-13.
8. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, & Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: The importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):22-9.
9. Romao VC, Canhao H, & Fonseca JE. Old drugs, old problems: Where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? *BMC Med* 2013;11:17.
10. Teitsma XM, Jacobs JW, Welsing PMJ, de Jong PHP, Hazes JMW, Weel A, et al. Inadequate response to treat-to-target methotrexate therapy in patients with new-onset rheumatoid arthritis: Development and validation of clinical predictors. *Ann Rheum Dis* 2018;77(9):1261-7.
11. Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, et al. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naive rheumatoid arthritis: Results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):469-75.
12. Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, Bengtsson C, Wesley A, Lindblad S, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: Observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register Cohorts. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):26-36.
13. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):723-31.
14. Price S, James C, & Deighton C. Methotrexate use and alcohol. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5 Suppl 61):S114-6.
15. Humphreys JH, Warner A, Costello R, Lunt M, Verstappen SMM, & Dixon WG. Quantifying the hepatotoxic risk of alcohol consumption in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2017;76(9):1509-14.



16. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, & Mueller RB. How to get the most from methotrexate (MTX) treatment for your rheumatoid arthritis patient?-MTX in the treat-to-target strategy. *J Clin Med* 2019;8(4):515.
 17. Sergeant JC, Hyrich KL, Anderson J, Kopec-Harding K, Hope HF, Symmons DPM, et al. Prediction of primary non-response to methotrexate therapy using demographic, clinical and psychosocial variables: Results from the UK Rheumatoid Arthritis Medication Study (RAMS). *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):147.
 18. Farley S, Libman B, Edwards M, Possidente CJ, & Kennedy AG. Nurse telephone education for promoting a treat-to-target approach in recently diagnosed rheumatoid arthritis patients: A pilot project. *Musculoskeletal Care* 2019;17(1):156-60.
 19. Hsiao B, Binder-Finnema P, Nowell WB, Michel G, Wiedmeyer C, & Fraenkel L. Preference phenotypes in support of shared decision-making at point-of-care for patients with rheumatoid arthritis: A proof-of-concept study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(5):629-37.
 20. Nota I, Drossaert CH, Taal E, Vonkeman HE, Haagsma CJ, & van de Laar MA. Evaluation of a patient decision aid for initiating disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):252.
-



Quais são as principais medidas práticas que podem ajudar a melhorar os resultados com o tratamento com MTX?

Estratégia global de tratamento

- Iniciar rapidamente o tratamento e com uma estratégia "treat-to-target", estabelecendo objetivos e modificando prontamente o tratamento se os objetivos não forem atingidos num período de tempo predeterminado
- Partilhar a tomada de decisões com o doente

Modificações comportamentais e do estilo de vida

- Facilitar a cessação tabágica
- Motivar os doentes a limitar o consumo de álcool
- Gerir a ansiedade e a depressão
- Instruir o doente sobre como pode dar ao MTX a melhor hipótese de sucesso

Dosagem ideal

- Começar com a dose certa
 - Geralmente, 10-15 mg/semana, dependendo do indivíduo
 - Não há necessidade de começar com doses mais elevadas
- Fazer uma escolha com o doente entre comprimidos e injeções subcutâneas
- Aumentar a dose tão rapidamente quanto tolerada
 - Titular a dose de acordo com a resposta clínica do doente
 - Tentar alcançar ≥ 20 mg/semana após 6 meses
 - Consultar as diretrizes locais e considerar o contexto clínico
- Mudar para injeções subcutâneas para doses >15 mg/semana para melhorar a biodisponibilidade do MTX



Otimizar proativamente a utilização de MTX de cada doente com as seguintes estratégias de tratamento

Prevenção e gestão dos efeitos adversos

- Prescrever suplementos de folato
 - ≥ 5 mg/semana até 5 mg/dia de ácido fólico, com a regra de que nunca deve ser tomado no mesmo dia que o MTX
 - $< 7,5$ mg/semana de ácido folínico, tomado semanalmente no dia seguinte à administração do MTX
- Aconselhar os doentes sobre a atenuação do risco através de análises sanguíneas de acordo com os protocolos locais
- Estar ciente de possíveis interações medicamentosas
 - Explicar a necessidade de os doentes confirmarem com o seu reumatologista a compatibilidade do MTX com medicamentos de venda livre ou medicamentos prescritos por outro médico
- Em casos de má tolerabilidade gastrointestinal, mudar para a via de administração subcutânea

Gestão de respostas inadequadas

- Conceder tempo suficiente para que se produzam os benefícios clínicos máximos do MTX
 - Utilizar glicocorticoides sistémicos ou intra-articulares para colmatar o período até à obtenção do efeito máximo
 - Informar o doente como parte da tomada de decisão partilhada
- Melhorar a biodisponibilidade do MTX, fracionando as doses orais ou mudando para injeções subcutâneas
- Considerar a adição de outro csDMARD, um bDMARD ou um tsDMARD
 - Não interromper o MTX nem reduzir a dose, a menos que ocorram problemas de toxicidade ou tolerabilidade



Glossário de abreviaturas e acrónimos

ACR American College of Rheumatology

ACR-N Índice numérico de resposta ACR

AICAR 5-aminoimidazole-4-carboxiamida ribonucleotídio

AINE Anti-Inflamatório Não Esteroide

ALT Alanina aminotransferase

AR Artrite reumatoide

AST Aspartato aminotransferase

bDMARD DMARD biológico

CAMERA Computer Assisted Management in Early RA

CareRA Care in Early Rheumatoid Arthritis

CATCH CAnada-wide early arThritis CoHort

COMET Combination Of Methotrexate and Etanercept in active Early RA Trial

CONCERTO Estudo para determinar os efeitos de diferentes doses de metotrexato quando administradas com adalimumab em indivíduos com artrite reumatoide precoce

csDMARD DMARD sintético convencional

DAS Score de Atividade da Doença

DAS28-ERS Disease Activity Score-28 com velocidade de sedimentação de eritrócitos

DHFR Dihidrofolato redutase

DMARD Disease-modifying anti-rheumatic drugs (fármacos antirreumáticos modificadores de doença)

ECA Ensaio controlado aleatorizado



ERAN Early Rheumatoid Arthritis Network

ERAS Early Rheumatoid Arthritis Study

ESPOIR Etude et Suivi des POlyarthrites Indifférenciées Récentes

EULAR Liga Europeia contra o Reumatismo

FDA Food and Drug Administration

HCQ Hidroxicloroquina

IC Intervalo de confiança

IFN Interferão

IL Interleucina

IM Intramuscular

IP Informações de prescrição

iRAMT Infliximab Rheumatoid Arthritis Methotrexate Tapering

JESMR Estudo do etanercept na artrite reumatoide ativa apesar de tratamento com metotrexato no Japão

LSN Limite superior da normalidade

MENTOR MEmbranous Nephropathy Trial Of Rituximab

MMP Metaloproteínase matriz

mTSS Sistema de pontuação de Sharp modificado por van der Heijde

MTX Metotrexato

MUSICA Estudo para determinar o efeito da dose de metotrexato na resposta clínica e sinais ultrassonográficos em indivíduos com artrite reumatoide ativa moderada ou grave tratados com adalimumabe

NWM Meta-análise da rede Odds Ratio



OPTIMA Estudo do melhor protocolo para a terapia combinada com metotrexato e adalimumabe na artrite reumatoide precoce

ORAL Strategy Estratégia do ensaio sobre a artrite reumatoide Oral

RA-Begin Estudo para avaliar a eficácia e a segurança do baricitinib em doentes com artrite reumatoide ativa moderada a grave submetidos a tratamento limitado ou nenhum tratamento com DMARD

RI Resposta inadequada

REASON Rheumatoid Arthritis SynOval tissue Network

ROS Espécies reativas de oxigénio

SDAI Índice Simplificado de Atividade da Doença

RCM Resumo das Características do Medicamento

SSZ Sulfassalazina

SURPRISE Success of tocilizumab in RA Patients with Remission Induction and Sustained Efficacy after discontinuation

SWEFOT O estudo farmacoterapêutico sueco

TC Tomografia computadorizada

TEAR Treatment of Early Aggressive Rheumatoid arthritis

TEMPO Ensaio do etanercept e MTX com resultados radiográficos do doente

TNF Fator de necrose tumoral

TRACTION Treat-to-target in RA: Collaboration To Improve adoption and adherence

tsDMARD DMARD sintético direcionado

VIH Vírus da imunodeficiência humana



Todos os direitos reservados.
©Springer Science + Business Media France 2020.

Os direitos de autor do conteúdo e material desta publicação são propriedade da Springer Science + Business Media France. Embora se tenha tido muito cuidado na compilação do conteúdo desta publicação, nem o proprietário dos direitos de autor Springer Science + Business Media France nem o autor, nem os seus funcionários, são responsáveis ou de alguma forma suscetíveis de serem responsabilizados pela exatidão da informação, por quaisquer erros, omissões ou imprecisões no original ou em tradução posteriores, ou por quaisquer consequências daí decorrentes. Deve consultar-se a informação do produto aprovado antes de ser prescrito.

Este folheto foi preparado com o apoio financeiro da Nordic Pharma.

