

A TEIA DE TOXICIDADE DO METOTREXATO

Clarinda Neves,* Rosa Jorge,** Anabela Barcelos***

Resumo

Introdução: O metotrexato (MTX) é um antagonista do ácido fólico considerado como um dos DMARD's mais importantes no tratamento da artrite reumatóide. No entanto, apesar da sua indiscutível eficácia e do seu bom perfil de tolerância, o espectro de toxicidade é vasto e muito variável tanto nos sintomas como na intensidade. Os efeitos adversos vão desde cansaço e mal-estar geral a pneumonite ou pancitopenia graves que podem conduzir à morte.

Objetivos: Revisão dos efeitos adversos do uso de MTX no tratamento da artrite reumatóide.

Material e Métodos: Pesquisa na Medline dos termos «methotrexate», «toxic effects», «adverse effects», «rheumatoid arthritis», e utilizados os artigos e suas referências que pareceram mais relevantes.

Resultados: Os sintomas gastrointestinais são os mais frequentes, mas a mielossupressão e a pneumonite são dos efeitos adversos mais temidos. A toxicidade hepática revela-se na elevação das transaminases podendo, em situações raras, causar cirrose hepática. Podem ocorrer infecções oportunistas assim como associação a linfomas. O atingimento cutâneo, sintomas neurológicos, do metabolismo do osso, teratogénicos e hiperhomocisteinemia são outros exemplos dos efeitos adversos do MTX. As reacções pós-dose são ainda pouco conhecidas. O suplemento com folato é eficaz na prevenção dos efeitos dependentes do metabolismo do folato. A farmacogenética pode ajudar a identificar doentes de maior risco para múltiplos efeitos adversos.

Conclusões: O conhecimento dos efeitos adversos do MTX é essencial. A monitorização destes mesmos efeitos deve ser rigorosamente realizada de forma a prevenir tanto suspensões terapêuticas por toxicidade como situações potencialmente fatais.

Palavras-chave: Metotrexato; Efeitos Adversos; Toxicidade, Artrite Reumatóide.

Abstract

Introduction: Methotrexate is a folic acid antagonist recognised as one of the most important DMARD's in the rheumatoid arthritis treatment. Although the indisputable efficacy and the good tolerance profile, the broad toxicity spectrum is very variable with respect both to symptoms and intensity. The side effects vary from malaise and asthenia to pneumonitis or pancytopenia, which can be fatal.

Objectives: To review the adverse effects of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis.

Materials and methods: Literature review, using Medline as a starting point, searching with the keywords «methotrexate», «toxic effects», «adverse effects», «rheumatoid arthritis». The relevant papers and selected references found therein were used.

Results: The gastrointestinal symptoms are the most frequent, but myelossuppression and pneumonitis are the most feared ones. Elevation of transaminases could indicate hepatic toxicity, placing the risk of cirrhosis. Cutaneous lesions, neurologic symptoms, changes in the bone metabolism, teratogenicity and hyperhomocysteinemia are other examples of the adverse effects of methotrexate. The post-dosing reactions are still not well known. The folate supplementation is important in the prevention of folate metabolism dependent symptoms. The pharmacogenomics may help to identify patients in greater risk for multiple side effects.

Conclusions: Knowing and monitoring the methotrexate side effects is extremely important and should be carefully considered in order to prevent both therapeutic withdrawals due to toxicity as well as fatal outcomes.

Keywords: Methotrexate; Adverse Effects; Toxicity; Rheumatoid Arthritis.

*Interna Complementar de Medicina Interna

**Directora do Serviço de Medicina 2

***Responsável pela Unidade de Reumatologia

Unidade de Reumatologia e Serviço de Medicina 2
Hospital Infante D. Pedro EPE – Aveiro

Introdução

O metotrexato (MTX) é um antagonista do ácido fólico, considerado hoje como um dos mais importantes fármacos modificadores da doença (DMARD's) no tratamento da artrite reumatóide (AR). Estima-se que, actualmente, cerca de 500.000 doentes com AR estão sob terapêutica com MTX, sendo o DMARD mais prescrito, mesmo quando comparado com o conjunto de todos os restantes DMARD's actualmente em uso.¹

O MTX é um composto da aminopterina, (o N-10-metilaminopterina), um outro análogo do ácido fólico. Na década de quarenta foi inicialmente usado em altas doses como agente anti-neoplásico no tratamento de leucemias em crianças. Aliás, muito do que hoje se conhece acerca dos mecanismos de acção do MTX provém da literatura oncológica.¹

Em 1951, Gubner *et al*² descreveram, pela primeira vez, o sucesso terapêutico do uso da aminopterina em seis doentes com AR e psoríase. Mas nas duas décadas seguintes este benefício foi esquecido, provavelmente devido, por um lado, aos potentes efeitos dos corticosteróides, introduzidos quase na mesma altura, e, por outro, ao receio dos efeitos tóxicos do MTX.³ Durante este período os artigos publicados nesta área foram poucos. A partir de 1980 são vários os ensaios clínicos que demonstraram a eficácia do MTX na AR, particularmente os primeiros quatro ensaios aleatorizados e controlados.^{4,5}

Black *et al* demonstraram que o MTX é eficaz no controlo das manifestações cutâneas e articulares em doentes com artrite psoriásica, verificando-se que 35% dos doentes tratados encontravam-se assintomáticos ao fim de 11 anos de terapêutica.⁶ Este resultado correlaciona-se com instituição precoce da terapêutica.

Nos últimos anos, foram introduzidos novos fármacos no arsenal terapêutico da AR incluindo a leflunomida e os agentes biológicos – etanercept, infliximab, rituximab, adalimumab, anakinra, a maioria aprovada em associação com o MTX. Contudo, o elevado custo de alguns destes fármacos, nomeadamente os agentes biológicos, associado à falta de evidência a longo prazo da segurança destes, fazem do MTX o fármaco de primeira linha no tratamento da AR.

Actualmente, a eficácia do MTX encontra-se amplamente documentada, em estudos que vão até aos 10 anos de *follow-up*, o que, aliado ao seu bai-

xo custo e perfil de segurança aceitável, o torna um dos DMARD's mais utilizados, sendo considerado por alguns como «*the anchor drug*»⁷ no tratamento da AR.

Também foi demonstrado que mais de metade dos doentes sob MTX mantêm o tratamento após 3 anos, um número muito mais encorajador do que o apresentado por qualquer outro DMARD.⁸ O MTX é bem tolerado a médio e a longo prazo, com uma taxa de efeitos secundários graves baixa.⁹ No entanto, não obstante a razão eficácia/efeitos adversos ser benéfica, a toxicidade do MTX é a principal razão para o abandono da terapêutica.¹⁰

Apesar dos seus inegáveis benefícios terapêuticos, o MTX apresenta uma miríade de efeitos secundários, afectando virtualmente qualquer sistema do organismo. Os exemplos vão desde sintomas sistémicos menos específicos como mal-estar geral ou febre, até situações mais específicas, como derrame pericárdico, eventos tromboembólicos ou infertilidade. O grau de gravidade é também muito vasto, desde doentes assintomáticos até reacções muito graves, como pneumonites ou hepatites agudas, havendo mesmo relatos de casos fatais.

Propõe-se, com este trabalho, uma revisão dos efeitos tóxicos do MTX nos diversos órgãos e sistemas, com breves recomendações de medidas preventivas. Foi realizada uma pesquisa na *Medline* com os termos «*methotrexate*», «*toxic effects*», «*adverse effects*», «*rheumatoid arthritis*», e utilizados os artigos que nos pareceram mais relevantes, assim como referências retiradas destes mesmos artigos.

Farmacocinética

No tratamento da AR, o MTX é administrado uma vez por semana, via oral ou parentérica, em doses que variam entre 7,5 e 25 mg/semana.¹¹ A via oral é a mais comum, sendo absorvido quase completamente,¹² principalmente a nível jejunal.¹³ Doenças inflamatórias intestinais, intestino curto ou síndromes de má absorção podem interferir com a absorção gastrointestinal do MTX.¹³ A via muscular encontra-se associada a menores efeitos adversos, nomeadamente náuseas, particularmente associadas à ingestão oral.¹¹

A biodisponibilidade do MTX varia consideravelmente em diferentes doentes, aproximando-se geralmente dos 70%, não sendo afectada pela ingestão alimentar concomitante.¹⁴ Apesar da bio-

disponibilidade das diferentes vias ser similar, existem casos que respondem à administração intramuscular mas não à oral.¹⁵ Uma das explicações reside no facto de, na via oral, a absorção do MTX pelo tracto gastrointestinal ser mediada por um transportador saturável (*reduced folate carrier* – RFC1), o que condiciona uma diminuição da biodisponibilidade oral com doses elevadas de MTX (quando o transportador se encontra saturado). Por exemplo, na dose de 7,5 mg/semana a biodisponibilidade das vias oral e intramuscular são similares, enquanto que numa dose igual ou superior a 15 mg a absorção do MTX oral diminui até cerca de 30%.¹¹ As biodisponibilidades das vias intramuscular, subcutânea ou intravenosa são similares.¹³

Cerca de 10% do MTX é convertido a nível hepático em 7-hidroximetotrexato, e ambos são excretados principalmente pelo rim (65-80%), e uma pequena porção pela bile.¹¹ Apresenta uma ligação baixa a moderada às proteínas (35-50% liga-se à albumina), acumulando-se no interstício extravascular, pelo que a diálise não aumenta a taxa de depuração do MTX.¹¹ Esta acumulação implica também a necessidade de vigilância em doentes com derrames pleurais ou ascite.¹³

O seu tempo de semi-vida sérico é entre 6 a 8 horas após administração, sendo praticamente indetectável às 24 horas.^{14,16} O MTX é uma pró-droga, sendo convertido em derivados poliglutamatos após a sua entrada nas células, encontrando-se presente em múltiplas células do organismo. As maiores concentrações de MTX localizam-se a nível do rim, fígado, vesícula biliar, baço, pele e eritrócitos.¹³ A concentração eritrocitária dos poliglutamatos correlaciona-se grosseiramente com a eficácia terapêutica do MTX,¹¹ ao contrário da sua concentração sérica, que é detectável apenas por um curto período de tempo, não sendo um bom indicador de eficácia.¹² Estes derivados poliglutamatos têm semi-vida longa nos tecidos (dias a meses), incluindo fígado e eritrócitos.¹⁴

Mecanismos de acção

Apesar do mecanismo de acção do MTX não ser completamente conhecido, sabe-se que inibe a enzima dihidrofolato reductase, o que resulta numa diminuição dos folatos reduzidos intracelulares. Esta diminuição leva à inibição do metabolismo das purinas e pirimidinas e, logo, à inibição da sín-

tese de ácidos nucleicos. Este mecanismo afecta principalmente as células rapidamente proliferativas, como são as células malignas, as do tracto gastrointestinal, testículos, da mucosa da bexiga e os linfócitos. É esta a explicação provável dos seus efeitos anti-neoplásicos quando usado em altas doses na leucemia e em outras situações malignas.

Os mecanismos de acção do MTX em baixas doses são porém menos conhecidos, e provavelmente intracelulares.

O MTX interfere com o metabolismo da metionina-homocisteína, especificamente na transmetilação da homocisteína em metionina, por inibição da 5,10-metilenotetrahidrofolato reductase (MTHFR), uma enzima dependente do folato, que cataliza a conversão da homocisteína em metionina. Isto causa, por um lado, aumento da concentração de homocisteína e, por outro, inibição de síntese de poliaminas. Uma deficiência grave de MTHFR encontra-se associada a hiperhomocitemia – um factor de risco cardiovascular bem conhecido – e homocisteinúria, neuropatia, encefalopatia, coagulopatia e vasculopatia.¹⁴ As poliaminas são essenciais para funções celulares como proliferação, diferenciação, síntese proteica e reacções celulares imuno-mediadas.¹² A inibição da sua síntese resulta em efeitos antiproliferativos e imunomoduladores,¹² como a redução da inflamação mediada por espécies tóxicas de oxigénio produzidas pelo seu metabolismo.¹⁷

Polimorfismos associados à variabilidade da enzima MTHFR podem alterar a susceptibilidade individual dos indivíduos ao MTX. A mutação C677T no gene da MTHFR, com uma prevalência de 8% na população geral, causa uma diminuição da actividade da enzima, o que leva por si só a hiperhomocitemia. Nestes doentes, o tratamento com MTX causa alterações da remetilação da homocisteína e a sua acumulação, maior frequência de efeitos secundários gastrointestinais,¹² assim como aumento da toxicidade na medula óssea mediada pelo MTX.¹⁴

Os poliglutamatos do MTX inibem também a AICAR (5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido)-transformilase, uma enzima envolvida na síntese das purinas, e que, em última análise, leva à acumulação de adenosina, mediadora de muitos dos efeitos anti-inflamatórios do MTX.¹⁴ A adenosina é libertada para o espaço extra-celular e entre múltiplos efeitos anti-inflamatórios, inibe a acumulação de leucócitos e a lesão endotelial mediada por neutrófilos nos locais de inflamação,

a redução da síntese do factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), e inibição de uma variedade de actividades de monócitos/macrófagos e células T.¹⁷

Recentemente, a acção anti-inflamatória do MTX em baixas doses tem sido também relacionada com a indução de apoptose, especialmente nos doentes com AR activa, como um dos mecanismos iniciais.¹⁸ Tem havido dados que relacionam esta indução com o *stress* oxidativo e a produção de «espécies reactivas de oxigénio», a que os linfócitos T mostram uma particular susceptibilidade.¹⁹ O facto da AR ser caracterizada por uma hiperproliferação de linfócitos T evidencia o potencial benefício que este efeito pode acarretar.¹⁹

Efeitos adversos

Um fármaco como o MTX que interfere com múltiplos sistemas do organismo terá presumivelmente muitos e diversos efeitos adversos,³ como de facto acontece.

Entre 30 a 80% dos doentes apresentam algum efeito adverso da terapêutica com MTX em baixas doses.^{20,21} A probabilidade de abandono da terapêutica ao fim de 1 ano é de 30%, e a razão principal são os seus efeitos adversos.¹⁷ Num estudo com 191 doentes com AR sob MTX em baixa dose, a probabilidade de manutenção da terapêutica com MTX ao fim de 2 anos era de 65% e aos 5 anos de 46%.²² Neste estudo, apenas 37,1% dos doentes sofreram algum tipo de efeito adverso e 15,7% dos doentes suspenderam permanentemente o MTX. Num outro estudo com 271 doentes com AR, 83% dos doentes tiveram algum efeito adverso, mas 78,7% e 60,3% dos doentes mantinham-se com a terapêutica ao fim de 1 e 5 anos respectivamente.²¹

A duração média de terapêutica com MTX é de 4,25 anos.²³

Comparativamente com outros DMARD's, os efeitos adversos do MTX são normalmente escasos e auto-limitados, e alguns podem mesmo ser prevenidos.¹¹ A taxa de abandono do MTX por efeitos adversos é bastante inferior a longo prazo quando comparado com outros DMARD's, tornando-o no DMARD com menor taxa de abandono por reacções adversas. Estudos observacionais mostram que mais de 50% dos doentes sob MTX mantêm a terapêutica ao fim de 3 anos, um período comparativamente mais longo que com outros DMARD's.²⁴ A probabilidade de se manter com terapêutica com MTX aos 10 anos é de 30%.¹⁰

O cálculo do nível do Índice de Toxicidade²⁵ pode ser útil na comparação da toxicidade entre drogas, utilizando índices como a sintomatologia, alterações laboratoriais e hospitalizações atribuídas à droga. Com este método, o MTX apresenta um índice de toxicidade estandardizado maior que os sais de ouro por via intramuscular e a hidroxiloroquina, similar à D-penicilamina e menor que os sais de ouro por via oral.²⁵ No entanto, estudos observacionais a longo prazo demonstram a menor descontinuação do MTX comparativamente com outros DMARD's.^{23,15}

Segundo a classificação das reacções adversas das drogas, o MTX apresenta como exemplos:

- Tipo A – dose-dependente:²⁶ toxicidade gastrointestinal;
- Tipo B – não relacionadas com dose (reacções idiossincráticas ou imunológicas): pneumonite;
- Tipo C – dose-dependente e tempo-dependente: hepatotoxicidade;
- Tipo D – tempo-dependente (efeitos tardios que ocorrem mesmo após descontinuação da droga): no primeiro trimestre de gravidez induz teratogénese.²⁷

A maioria dos efeitos adversos foram identificados durante a fase de ensaios controlados e aleatorizados, mas outros efeitos, mais raros, mas por vezes graves, só são identificados após a aprovação da droga para a prescrição livre pela comunidade médica aos seus doentes.²⁷ No caso do MTX, usado como terapêutica contínua e a longo prazo, é particularmente importante identificar reacções idiossincráticas ou dependentes do tempo (B, C e D). Por outro lado, um efeito adverso que seja particularmente comum na população geral (por exemplo, fadiga), apresenta alguma dificuldade em ser relacionado com o uso do fármaco, assim como efeitos adversos que possam ser atribuídos a outra terapêutica concomitante (p. ex: dispepsia devido ao uso de AINE's) ou à própria doença (nodulose).

No caso do MTX, quer a dose total, quer o tempo de exposição, relacionam-se com aumento do risco de algumas toxicidades.²⁷ Por exemplo, o risco de desenvolver doença hepática grave aumenta com a maior duração da terapêutica e dose cumulativa mais elevada.¹⁵

Felizmente, apesar da gravidade dos efeitos adversos da terapêutica com MTX ser variável, normalmente são de intensidade ligeira a moderada, como a estomatite ou a intolerância gastrointestinal, podendo ser tratados ou minimizados com

tratamento conservador.¹² A frequência dos efeitos adversos do MTX em baixas doses é sumariamente descrita na Tabela I. Os efeitos *major* centram-se na toxicidade pulmonar, da medula óssea ou na fibrose e cirrose hepáticas. Um estudo retrospectivo de 2006 avaliando a incidência de efeitos adversos com uso de MTX em monoterapia ou MTX em associação com outros DMARD's em doentes com AR, mostrou que ao fim de 5 anos 97,2% dos efeitos adversos não eram graves, sendo os mais frequentes os efeitos gastrointestinais (31%), alterações hepáticas (19,7%) e alterações cutâneas (15,5%).²⁸

Alguns dos efeitos adversos mimetizam as situações de défice de folato, o que é bem explicável, dada a sua natureza de antagonista do ácido fólico. O uso de suplementos de folato durante o tratamento pode minimizar ou prevenir efeitos como anemia, neutropenia, estomatite e úlceras orais. Outros efeitos adversos como nodulose, fibrose hepática, fibrose pulmonar, letargia, fadiga ou insuficiência renal não estão relacionados com o metabolismo do folato, não sendo por isso minimizados com o seu uso.¹¹

Apenas 20 a 30% dos efeitos adversos resultam em suspensão do fármaco, e grande parte deles podem ser prevenidos com o uso de folato.

As queixas gastrointestinais são dos efeitos adversos mais comuns da terapêutica com MTX em baixas doses,²⁹ como desconforto gastrointestinal, dispepsia, náuseas, anorexia e estomatite. Entre estes a diarreia e obstipação são menos frequentes.¹⁵ Os efeitos gastrointestinais são dose-dependentes (tipo A), pelo que podem ser melhorados pela redução da dose.

Um outro ponto importante é o facto da sensibilidade das células dos diferentes tecidos do or-

ganismo ao poder tóxico do MTX ser diferente.¹ Por exemplo, o epitélio oral e intestinal é muito mais sensível aos efeitos do MTX, necessitando apenas de uma concentração plasmática de 5 nanomol, enquanto que a inibição da síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) na medula óssea necessita do dobro da concentração.¹ A maior acumulação e manutenção do MTX no epitélio intestinal, ao contrário do que acontece na medula óssea, poderá ter um papel neste efeito.¹

A idade,³ alteração da função renal¹² e défice de folato¹⁷ são factores de risco de maior toxicidade. O aumento do volume globular médio eritrocitário parece ser um indicador de risco aumentado tendo sido proposto como um dos factores predisponentes de toxicidade pelo MTX.³⁰

Num outro estudo, os efeitos adversos foram associados com o índice de massa corporal, eventos gastrointestinais prévios e o sexo feminino.³¹

O MTX é eliminado preferencialmente pelo rim, pelo que uma função renal alterada pode fazer com que mesmo pequenas doses de MTX possam implicar níveis séricos tóxicos em circulação durante 3 a 5 dias.¹

O risco de efeitos adversos é também maior nos primeiros 6 meses de tratamento, mas este risco mantém-se ao longo de todo o período de consumo, e alguns meses mesmo após a suspensão, pelo que a monitorização contínua é fulcral.¹² Um estudo prospectivo ao longo de 90 meses relata que os efeitos adversos provocados pelo MTX em baixa dose no tratamento da AR eram tão comuns nos primeiros 53 meses de tratamento como nos seguintes.³²

Sistema Gastrointestinal

Os efeitos adversos gastrointestinais (GI) podem afectar até 70% dos doentes sob terapêutica com MTX em baixas doses,²⁰ sendo das suas formas mais comuns de toxicidade.²⁷

Estes efeitos incluem desconforto abdominal, náuseas, vómitos, alteração do paladar, úlceras orais, estomatite, anorexia, perda de peso, dispepsia e diarreia. Encontram-se associados com a dose semanal, com erros de prescrição, e podem ser mais comuns no sexo feminino, não parecendo alterar-se com a idade, dose cumulativa ou duração do tratamento.²⁰ Podem iniciar-se cerca de 1 a 8 horas após a administração, e podem durar até cer-

Tabela I. Efeitos secundários de MTX em baixas doses (adaptado de¹²)

Frequentes	Menos frequentes	Raros
Elevação das transaminases	SNC (cefaleias, vertigens)	Nefrotoxicidade
Gastrointestinais (náuseas, anorexia, diarreia)	Pneumonite	Dermatite
Estomatite	Leucopenia e trombocitopenia	Fotossensibilidade
	Alopécia	Ginecomastia
	Infecções	Oligospermia
		Nodulose
		Linfomas

MTX – metotrexato

ca de 1 semana.³ Apesar de não serem retratados pormenorizadamente na literatura, encontrando-se mais exemplos de toxicidade considerada mais grave mas mais rara, podem ser incapacitantes o suficiente para os doentes evitarem a toma em dias de trabalho.

Por outro lado, esta falta de dados e descrição associa diversos sintomas que poderão não apresentar o mesmo mecanismo de acção. Alguns autores colocam a hipótese de as náuseas, o efeito adverso mais comum, poderem ser mediadas pelo sistema nervoso central (SNC),²⁷ enquanto que outros são explicados parcialmente pela acumulação dos poliglutamatos nas células da mucosa intestinal. Os antieméticos não aliviam as náuseas, mas o uso de suplementos de folato, a redução da dose administrada de MTX ou a mudança da via de administração de oral para parentérica parecem ter um efeito benéfico.²⁷

Não existe evidência de associação entre a úlcera péptica e o uso de MTX, mas há autores que defendem que a úlcera péptica deve ser encarada como uma contra-indicação relativa para o uso de MTX, pois atrasa o seu tratamento.³

A estomatite é observada em 5% a 37% dos doentes,^{3,15} e cerca de 3% a 6% acabam por suspender a terapêutica por este efeito adverso.^{3,20} Alguns estudos mostram a toxicidade oral como sendo o efeito adverso mais comum, e com grande impacto para o doente, quer pela sensibilidade dolorosa quer pela limitação que se impõe à dieta alimentar. A estomatite pode ser transitória ou recorrente.³³ É um efeito dose-dependente, estabelecido não com base em estudos experimentais, mas sim pelo facto de se encontrar associada a doses excessivas e melhorar com a diminuição ou suspensão da droga.²⁰ A resolução das lesões acontece em 2 a 3 semanas após a suspensão do MTX, devido à necessária e lenta depuração celular dos poliglutamatos.²⁰ O MTX é secretado na saliva, pensando-se que possa haver também algum efeito tópico, mas não existe relação entre as concentrações séricas e as concentrações salivares, o que significa que mesmo as baixas doses provocam concentrações salivares imprevisíveis.²⁰ As lesões podem ir desde pequena úlcera única, até múltiplas úlceras havendo casos descritos de exposição de osso e perda de peças dentárias.²⁰

A deficiência prévia de folato aumenta a toxicidade oral do MTX²⁰ e o uso do suplemento com ácido fólico pode ajudar a reduzir a sintomatologia. A melhoria e tratamento passam muitas vezes pela

diminuição da dose e, nos casos mais graves, por excisão das lesões, suspensão do MTX ou uso de regimes terapêuticos combinados. Métodos conservadores como o uso de analgésicos, antisépticos tópicos e corticosteróides dão alívio sintomático.²⁰ O uso de maleato de irsogladina mostrou alguma eficácia no tratamento de estomatite aftosa transitória e recorrente em doentes com AR submetidos a terapêutica com MTX em baixas doses,³³ mas mais estudos serão necessários para confirmar o seu benefício.

Toxicidade Hepática

O aumento dos níveis das enzimas hepáticas é um efeito adverso comum do MTX em baixas doses nos doentes com AR. A sua frequência varia com os estudos e com o uso de suplementos de folato.

Alguns estudos falam de aumento da fosfatase alcalina em 16% dos doentes e aumento de 1-2 vezes o normal das transaminases até 6,7% dos doentes,¹⁵ mas há estudos cujas percentagens vão até aos 48% e 53 %.^{3,34} No estudo realizado por Van Ede *et al*, controlado, aleatorizado e duplamente cego, 26% dos doentes apresentaram aumentos graves das transaminases com necessidade de suspensão definitiva da droga.³⁴ Outro efeito adverso é a possibilidade de o MTX, além de provocar alterações do valor das enzimas hepáticas, provocar também alterações histológicas (ver graduação da histologia hepática na Tabela II). Num estudo com 134 doentes com AR, 3% desenvolveram disfunção he-

Tabela II. Graduação da histologia hepática segundo Roenigk *et al* (adaptado de⁸)

Grau I

Normal
Inflamação portal ligeira; alterações esteatósicas ligeiras, anisonucleose

Grau II

Necrose hepatocelular grave

Grau IIIA

Fibrose portal ligeira, com ou sem septos fibróticos em extensão para o lobo hepático

Grau IIIB

«Piecemeal necrosis» ou fibrose septal moderada a grave

Grau IV

Cirrose com perda da normal arquitectura, fibrose e regeneração nodular

pática clinicamente importante e evidência histológica de fibrose ou cirrose hepática.³⁵

Comparativamente com placebo, doentes sob MTX em baixas doses apresentam um risco de elevação da transaminase glutâmico oxaloacética (TGO) e transaminase glutâmico pirúvica (TGP), de cerca de 13 e 15 vezes, respectivamente.⁸ Quando comparados com os sais de ouro (aurafin), o risco é de 5 e 7 vezes maior.⁸ Também foram observadas diferenças no número de elevações da fosfatase alcalina quando comparadas com doentes sob placebo ou sais de ouro.⁸ As frequências relativas destas alterações mantêm-se ao longo de 2 anos de tratamento, após os quais parece haver um decréscimo no número das alterações das transaminases.⁸ A fosfatase alcalina parece ser um marcador especialmente sensível com um maior número de elevações comparativamente com o das transaminases, o que pode aumentar o número de casos falsos positivos.⁸ Com efeito, apenas as alterações da TGO apresentam correlação com alterações histológicas hepáticas.³⁶

Quanto à albumina, um baixo valor pode apenas reflectir o estado inflamatório da AR, mas uma diminuição da albumina em doentes que melhoraram clinicamente pode também significar doença hepática subjacente.⁸

Grande parte da elevação das transaminases é temporária, não excedendo 2 a 3 vezes os valores normais, e regressa ao normal espontaneamente ou, por vezes, necessitando apenas de uma breve suspensão temporária do MTX, alteração dos AINE's ou suplemento de ácido fólico.^{3,15}

Existem vários estudos que mostraram o risco de desenvolver doença hepática clinicamente significativa com a terapêutica com MTX.⁸

No fim da década de 80 foi publicado um estudo que envolveu vinte e três doentes com AR grave medicados com MTX oral (5-15 mg/semana) há mais de 10 anos.³⁷ A dose total cumulativa variava entre 4.690 mg e 10.230 mg. Foram realizadas biopsias hepáticas a 21 destes doentes para avaliar a existência de possível fibrose ou cirrose. Verificaram-se alterações histológicas de grau I em 13 biopsias, de grau II em 3 e de grau IIIA (fibrose ligeira) em 5 biopsias. Não se verificou cirrose em nenhuma das biopsias realizadas.³⁷ Os 5 doentes cujas biopsias revelaram alterações de grau IIIA, enquanto mantinham o tratamento com MTX, foram submetidos a nova biopsia. Não se verificou progressão da fibrose. Contudo, 2 destes 5 doentes foram classificados como grau IIIB devido à

presença de inflamação portal e perilobular.

Estes achados vêm suportar a hipótese de que a administração prolongada do MTX oral, semanalmente, em baixa dose, não causa cirrose ou fibrose grave em doentes com AR que não abusem da ingestão de álcool.³⁷

Num outro estudo com doentes sob MTX a longo prazo, foram descobertas alterações compatíveis com fibrose em 14 dos 27 doentes.³⁶

Num estudo caso-controlo para identificar os factores de risco para doença hepática em doentes com AR medicados com MTX, foram identificados 24 casos de cirrose e insuficiência hepática,³⁸ com uma incidência estimada de 1:1000 doentes tratados aos 5 anos.³⁸ Em vários estudos, a frequência de fibrose em doentes tratados com MTX varia entre 3% e 11%.³

O mecanismo de toxicidade hepática não é ainda totalmente conhecido mas os doentes com mutações do gene da MTHFR (que impede a remetilização da homocisteína em metionina levando assim, a uma acumulação de homocisteína) apresentam uma maior taxa de suspensão da droga por alterações hepáticas.¹⁷

Elevações persistentes das enzimas hepáticas, apesar da suspensão de AINE's ou redução da dose de MTX podem ser indicações para avaliação por ecografia e TAC abdominais.³⁹ Se estes exames forem normais poderá haver indicação para realização de biopsia hepática.³⁹

No entanto, se as alterações das transaminases persistirem, pode ser necessário a suspensão definitiva do MTX, visto estarem associadas a alterações histológicas hepáticas. Um estudo com 29 doentes com AR submetidos a terapêutica com MTX em baixa dose, seguidos ao longo de 4 anos, encontrou associação entre o desenvolvimento de fibrose hepática e a história prévia de consumo de álcool, obesidade (que se encontra associada a esteatose hepática não-alcoólica) e dose e duração da terapêutica com MTX,³⁶ hepatite B ou C persistentes.²⁴ Com uma monitorização a cada 4-6 semanas, o número de elevações da TGO apresenta uma correlação positiva com as alterações histológicas.³⁶ Estas alterações parecem não evoluir comumente para doença hepática clinicamente significativa, mas o potencial risco de desenvolvimento de fibrose e cirrose hepática é suficientemente elevado para a suspensão definitiva da droga.¹⁵

Os factores de risco para a doença hepática incluem a duração da terapêutica,³⁸ a idade,³⁸ diabetes mellitus e deficiências de α 1-antitripsina,³⁹ con-

sumo de álcool e obesidade.⁴⁰ Um estudo de 2004 refere também a hiperlipidemia não tratada, para além da obesidade e da falta de suplemento de folato, como factores de risco para alterações das provas hepáticas.⁴¹ A doença hepática lipídica não-alcoólica poderá ser o factor de risco subjacente para as alterações das enzimas hepáticas em doentes com hiperlipidemia e obesidade. Doentes que iniciam tratamento com MTX devem ser informados da absoluta necessidade de haver abstinência alcoólica,⁸ embora não se saiba exactamente qual a quantidade de álcool diária que se pode consumir em segurança. As recomendações do *American College of Rheumatology* (ACR) sugerem uma abordagem conservadora neste aspecto.⁸

Está descrito o caso de um doente com AR, diabético insulino-tratado que desenvolveu cirrose apesar de apresentar valores analíticos hepáticos consistentemente normais.²⁹

Métodos não invasivos como o *FibroScan* podem ser úteis na avaliação da fibrose hepática associada ao MTX, embora sejam necessários mais estudos para ser considerado como indicação.⁴⁰

O transplante hepático de doentes com patologia hepática induzida por MTX já foi realizado com sucesso, como foi o caso de um doente com 40 anos de idade, com AR de longa evolução, que após 6 meses de tratamento com MTX desenvolveu necrose hepática.⁴²

Pele

As reacções cutâneas relacionadas com o uso de MTX são numerosas.

Desde acne, alopecia, reacções anafilácticas, candidíase, erosão de placas psoriáticas, exantemas, gengivite, ginecomastia, lesões herpéticas, descoloração das unhas, nodulose, fotossensibilidade, porfiria cutânea tarda, reactivação de radio-dermatite, *rash*, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, urticária e vasculite, entre outras.⁴³

As reacções cutâneas são tipo A, dose-dependentes,⁴⁴ pelo que muitas destas lesões aparecem principalmente com grandes doses oncológicas de MTX, mas têm sido descritos alguns casos muito raros de lesões associadas a MTX em baixas doses em doentes com AR. O aumento exponencial do número de doentes com AR a serem submetidos a esta terapêutica de longo prazo leva ao gradual aparecimento de reacções adversas também muito menos comuns com doses mais baixas.

As reacções mais comuns dos doentes com AR

sob MTX em baixas doses são as úlceras orais (descritas previamente), estomatite, nodulose e alopecia. Esta última ocorre em cerca de 27% dos doentes, levando 4% a suspenderem a terapêutica.³ Urticária e vasculite são raras.³

Casos raros de máculas e pápulas após a administração do MTX em baixas doses em doentes com AR têm sido descritos,⁴³ assim como úlceras cutâneas⁴⁴ e vasculite.⁴⁵ Pode aparecer *rash* de diferentes tipos, e exacerbação de lesões fotossensíveis.³⁹

Um dos efeitos adversos do MTX mais peculiares foi denominado por Ahmet *et al* como nodulose reumatóide acelerada;⁴⁶ o aumento do número de nódulos reumatóides durante a terapêutica, apesar da regressão do quadro inflamatório.⁴⁷ Pode ainda haver aparecimento de nódulos induzidos pelo MTX em doentes que não apresentavam nódulos reumatóides pré-tratamento, ou mesmo em doentes sem AR tratados com MTX por artrite psoriática,⁴⁸ lúpus eritematoso sistémico,⁴⁹ dermatomiosite⁵⁰ ou artrite idiopática juvenil (AIJ).⁵¹ Por outro lado, há relatos de aparecimento de nódulos em doentes com AR tratados com MTX em baixas doses, noutros locais, como por exemplo no coração e nos pulmões.²⁷ Verifica-se um predomínio dos doentes do sexo masculino e aqueles com factor reumatóide positivo, apesar de poderem também aparecer nos doentes seronegativos.⁴⁷ Existem também referências a uma associação com o alelo HLA-DRB1*0401.⁴⁶ A promoção do receptor da adenosina A1 tem sido implicada no mecanismo de formação dos nódulos.⁴⁷ A incidência é estimada em 8-11% dos doentes com AR.²⁴ Pode ocorrer poucos meses ou vários anos após o início da terapêutica, por vezes em períodos de remissão da AR.²⁷ Os locais preferenciais do aparecimento dos pequenos nódulos, muitas vezes dolorosos, são as mãos, plantas dos pés e hélix do pavilhão auricular,⁴⁷ mas podem aparecer noutros locais, como no pénis.²⁷ Normalmente a morbidade é mínima em mais de 80% dos doentes, não havendo necessidade de alterar o plano terapêutico.⁴⁷ Por vezes, os nódulos podem ulcerar e infectar.³⁹ A nodulose induzida pelo MTX regride com a suspensão do fármaco e há recidiva após a sua reintrodução, mas há relatos da diminuição da sua incidência ou melhoria com a associação com hidroxicloroquina,⁵² D-penicilamina,⁵³ colchicina⁵⁴ ou sulfazalazina.⁴⁷

Há alguns casos pontuais de aparecimento de nódulos nas meninges,⁵⁵ laringe,⁵⁶ tendão de Aquiles,⁵² pulmões e coração.³⁹ Há também a descrição

rara de nodulose concomitante envolvendo o coração, pulmões e meninges o que sugere a existência de um síndrome sistémico, mas esta associação é puramente circunstancial até à data.²⁷

Sistema hematopoiético

A mielossupressão é dos efeitos adversos mais temidos do MTX, quer pela sua gravidade, como pela sua imprevisibilidade.

A incidência dos efeitos adversos hematológicos varia conforme os estudos. Leucopenia ligeira a moderada (o mais frequente), trombocitopenia, anemia megaloblástica variam entre 3%¹⁵ e 11%,³ e em alguns estudos de longo prazo podem ir até aos 24%.³ A pancitopenia isolada é observada em 1,4% dos doentes,^{3,15,57} e entre 0% a 5% dos doentes têm necessidade de suspender a terapêutica devido a citopenia.³

A pancitopenia pode ocorrer em qualquer altura durante o curso da terapêutica. Não é dose-dependente e pode ocorrer com doses cumulativas tão baixas como 10 mg, até dose superiores a 700 mg⁵⁷ e tão rápido como após 10 dias do início da terapêutica. A rapidez e gravidade com que se instala pode também ser muito rápida: alguns casos de supressão grave aparecem com história de hemogramas normais um mês antes.⁵⁸ Pode ser fatal em cerca de 25% dos casos afectados.²⁰

Existem alguns factores de risco identificados para toxicidade medular: alterações da função renal,^{27,29,57,58} idade avançada,^{3,27} infecção concomitante,^{3,27,29,57} ingestão de álcool,²⁷ hipoalbuminemia,^{27,57} ANAs positivos,⁵⁷ deficiência de folato não tratada,^{27,29} polimedicação^{3,57} e certas drogas específicas (ver Tabela III).^{3,27,29,58} A diálise não é muito eficaz na sobredosagem do MTX, pelo que este não deve ser prescrito a doentes com insuficiência renal terminal, pelo risco de toxicidade.³⁹

Os erros de prescrição são outro factor importante que se encontra na origem de alguns casos de pancitopenia grave e de instalação rápida, muitas vezes fatal.⁵⁹ Na sua grande maioria, quase todos os doentes afectados apresentam pelo menos um factor de risco,²⁹ havendo relatos de casos raros sem factores de risco identificados.⁵⁸

Alguns autores referem que um volume globular médio aumentado^{24,27} ou um RDW aumentado²⁷ podem ser indicadores de uma crise aplástica, mas a maioria destas observações foi realizada antes da suplementação com ácido fólico ser prática corrente.²⁷

A pancitopenia pode ser reversível, dependen-

Tabela III. Drogas que podem causar mielossupressão quando em combinação com metotrexato (adaptado de⁵⁸)

Drogas que podem causar supressão da medula óssea quando combinadas com metotrexato

- Cloranfenicol
- Ciclosporina
- Cisplatina
- Corticosteróides
- Kanamicina
- Óxido nítrico
- Anti-inflamatórios não esteróides (AINE's)
- Omeprazol
- Penicilinas
- Fenitoína
- Probenecide
- Retinóides
- Tetraciclina
- Triamtereno
- Trimetoprim ou cotrimoxazol

do da gravidade e das reservas da medula óssea do doente,¹⁵ normalmente em 7 a 14 dias,⁵⁷ excepto se houver alteração importante dos mecanismos de excreção renal.¹

O tratamento consiste na suspensão imediata de MTX, suplemento de ácido fólico (ácido folínico – um metabolito reduzido e activo do folato – até 120 mg em doses divididas ao longo de 24 horas) e, se necessário, o uso de factores de crescimento leucocitários.⁵⁸

A monitorização do hemograma poderá ajudar no despiste deste efeito adverso, no entanto, devido à possibilidade do seu aparecimento rápido, a ênfase deve ser colocada na prevenção e correcção de factores de risco, nomeadamente na importância da evicção do uso de drogas desencadeadoras.⁵⁸

Sistema Nervoso Central

A toxicidade do SNC provocada pelo MTX em baixas doses pode aparecer numa vasta gama de sintomatologia desde cefaleias, tonturas, vertigens, sensação de cabeça oca, alterações do humor (depressão), alterações cognitivas (alterações do pensamento, confusão, alterações da memória), alterações do estado de consciência (sonolência, delírio).^{3,27} Por vezes, em doses muito elevadas (para doentes oncológicos) têm sido relatados casos de encefalopatia e síndromes que simulam trombo-

se cerebral, com convulsões e parésias.⁶⁰ Há no entanto a descrição rara de leucoencefalopatia associada ao MTX em baixas doses em doentes com AR, e um caso de leucoencefalopatia necrotizante disseminada.⁶¹ Há relatos esporádicos de doentes com epilepsia que reiniciaram convulsões cerca de 6 semanas após o início do tratamento, desaparecendo o quadro após a suspensão do fármaco.³ Um caso de disartria flutuante, alterações da marcha, parésia e dismetria dos membros inferiores foi descrito num doente com AR sob MTX subcutâneo cerca de 6 semanas após o início da terapêutica, acompanhado de diagnóstico de pneumonite.⁶² Neste último caso de apresentação completamente atípica, outras causas das alterações neurológicas foram despistadas, e a sintomatologia reverteu completamente cerca de 2 meses após a suspensão da droga.

Os sintomas podem ocorrer em menos de 24 horas após a administração do fármaco, mas uma relação temporal tão bem delineada não é o padrão normal.²⁷

Em estudos prospectivos de longo prazo em doentes com AR, os efeitos de neurotoxicidade foram relatados em 1% a 36% dos doentes.^{3,27} Um estudo dirigido especificamente para estudar os efeitos adversos do MTX no SNC em baixas doses,⁶³ em doentes com AR ou artrite psoriática, relata queixas espontâneas de alterações do humor, sensações cranianas desconfortáveis ou alterações da memória em 5 de 25 doentes, levando à suspensão da terapêutica por este motivo em 2 doentes. Este estudo relata ainda que a idade e alterações da função renal eram os factores que diferenciavam os 5 doentes com sintomatologia dos restantes.

Há relato de escotoma visual central associado à toxicidade por MTX do nervo óptico posterior num doente com psoríase.⁶⁴

Os mecanismos que levam à neurotoxicidade do MTX são pouco conhecidos, pelo que sintomatologia atípica pode ainda não ter sido devidamente relacionada.

A sintomatologia do SNC encontra-se pouco discriminada na literatura. O facto de muitos destes sintomas serem comuns na população geral, torna a sua atribuição como efeitos adversos do MTX mais complicada. Por outro lado, há casos em que após a suspensão do MTX são os próprios doentes que notam uma melhoria de um mal-estar geral que não valorizavam previamente.²⁷ No entanto, McKendry aponta o facto indiscutível que se estes efeitos adversos não forem considerados

pelo clínico, este nunca irá inquirir directamente o doente acerca dos sintomas, tornando a detecção e atribuição mais difícil,²⁷ podendo a sua incidência, prevalência e morbidade estarem de algum modo enviesadas.

Sistema Respiratório

A toxicidade pulmonar induzida por MTX é outro dos seus efeitos adversos mais temidos.

Pode ocorrer em qualquer altura durante o curso do tratamento, embora seja um pouco mais frequente no primeiro ano.⁶⁵ Há descrições de envolvimento pulmonar relacionado com MTX com início aos 12 dias após o início da terapêutica e até 4 semanas após a sua suspensão.⁶⁶

Os quadros clínicos incluem pneumonite intersticial aguda (reação pulmonar de hipersensibilidade), fibrose intersticial, bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (BOOP)⁶⁷ pleurite e derrame pleural, nódulos pulmonares, edema pulmonar não cardiogénico⁶⁸ e bronquite com hiperreactividade das vias aéreas. A pneumonite intersticial aguda é a mais comum, seguida pela fibrose intersticial, sendo os restantes quadros muito raros.⁶⁸ Todos estes quadros têm sido relatados em doentes com AR sob MTX em baixas doses.⁶⁸

Efeitos adversos pulmonares podem atingir entre 2% a 7% dos doentes com AR sob MTX em baixas doses conforme os estudos.^{3,15} Há, no entanto, estudos que não mostram qualquer complicação e outros que mostram um aumento até 11,6%.²⁴

A evolução rápida dos sintomas dita muitas vezes o desenvolvimento fatal. A taxa de mortalidade é entre 1% e 17,5%.^{3,24,67}

A patogénese pode-se classificar em inflamatória, infecciosa e neoplásica.⁶⁷ A patologia infecciosa traduz-se pela predisposição devido aos efeitos imunomoduladores do MTX a infecções tipicamente reconhecidas em doentes imunocomprometidos (ver *Infeções e Sistema Imunitário*). Relatos de alterações linfoproliferativas estão na origem da patogénese neoplásica das complicações pulmonares do uso de MTX.

A pneumonite induzida pelo MTX não parece estar associada com a dose, quer semanal quer cumulativa, do MTX ou com a duração da terapêutica. A pneumonite associada ao MTX tem sido relatada quer com altas como com baixas doses do fármaco, sugerindo uma reação de hipersensibilidade.⁶⁷ A existência de eosinofilia periférica, aumento dos CD4+ T-*helper* no lavado bronco-alveolar e infiltrados de mononucleares e inflamação

Tabela IV. Apresentação clínica, radiológica e laboratorial da pneumonite por MTX (adaptado de ⁶⁷)

Manifestações clínicas

- Apresentação aguda: febre, arrepios, tosse, ^{**} dispneia ^{**}
- Apresentação sub-aguda: início gradual de febre, arrepios, tosse não produtiva, ^{**} dispneia ^{**} crepitações inspiratórias e cianose periférica
- Apresentação crónica: clínica ao longo de meses
- Exame físico: crepitações, Sat O₂ ≤ 90% (ar ambiente) na avaliação inicial ^{*}

Laboratório

- Hemoculturas e bacteriologia de expectoração negativas ^{*3}
- Leucócitos ≤ 15.000 cél/mm³ ^{**}

Imagem

- Infiltrados intersticiais difusos ^{*2}
- Infiltrados nodulares ^{*2}
- Infiltrados *patchy* ^{*2}
- Menos comuns: adenomegalias, derrame pleural, nódulos pulmonares
- TAC torácica de alta resolução: opacificações *patchy* em vidro despolido com áreas de consolidação ^{*2}

Testes de função pulmonar

- Padrão restritivo
- Diminuição da capacidade de difusão de CO (DLCO) ≤ 70% do previsto ^{**}

Lavado broncoalveolar

- Aumento das células CD4+ T-helper
- CD4+/CD8+ (T-helper/T-supressor) aumentado
- Células epiteliais atípicas (fibrose)
- Ausência de infecção ou outras causas de infiltrados

Biopsia pulmonar ^{*1}

- Sem padrão histológico específico
- Ausência de outros diagnósticos
- Pneumonite aguda em alveolite
- Hiperplasia e displasia de penumócitos tipo 2
- Infiltrado intersticial com eosinófilos, linfócitos, células mononucleares, plasmócitos e histiócitos
- Granulomas com células gigantes sugestivos de hipersensibilidade
- Fibrose e lesões em favo de mel (principalmente nos lobos inferiores nos doentes com sintomas mais crónicos)

Critérios de diagnóstico de pneumonite induzida por MTX por Searles and McKendrie: ^{*} – Critério *major*; ^{**} – Critério *minor*; Definição: Pneumonite definitiva – critério *major* ^{*1} ou ^{*2} e critério *major* ^{*3} + 3 critérios *minor*; Pneumonite provável – Critérios *major* ^{*2} ou ^{*3} + 2 critérios *minor*
MTX – metotrexato; CO – monóxido de carbono; TAC – tomografia axial computadorizada.

granulomatosa são também indicativos de uma reacção idiossincrática. ⁶⁷ Outras teorias menos consensuais referem um possível efeito tóxico directo pulmonar, ou uma alteração da resposta imune do hospedeiro provocando um aumento da susceptibilidade a viroses latentes que serão estas responsáveis pelo processo inflamatório pulmonar. ⁶⁷

Sintomas como desenvolvimento de dispneia, tosse seca e febre, cefaleias, mal-estar geral acompanhado de cianose, hipoxemia e alterações de tipo restritivo da função pulmonar são os predominantes. ³ A apresentação (ver Tabela IV) pode ser aguda quando se desenvolve ao longo de dias a semanas com a possível instalação de insuficiência respiratória aguda; subaguda, um pouco mais gradual e podendo co-existir com manifestações cutâneas e eosinofilia periférica; ou crónica, que se desenvolve ao longo de vários meses. ⁶⁷ Nesta última as lesões incluem padrão de fibrose pulmonar, derrame pleural e/ou nódulos pulmonares. ⁶⁷ Cerca de 10% dos doentes evoluem para fibrose pulmonar. A apresentação subaguda é a mais frequente.

O despiste de infecção pulmonar é mandatório antes do diagnóstico e tratamento de uma pneumonite associada ao MTX. ⁶⁵

Praticamente todos os doentes apresentam alterações radiológicas. ⁶⁷ A tomografia axial computadorizada (TAC) de alta resolução tornou-se no exame mais preciso para caracterizar o processo inflamatório pulmonar. ⁶⁷

A magnitude do atingimento pulmonar não se relaciona necessariamente com a intensidade das alterações dos testes de função respiratória. ⁶⁷

O lavado broncoalveolar permite excluir infecção e apresentar características de pneumonite de hipersensibilidade. ⁶⁷ O aparecimento de células epiteliais atípicas indica o estabelecimento de fibrose pulmonar secundária ao MTX. ⁶⁷

A biopsia pulmonar é o exame mais seguro para excluir outras causas de lesão pulmonar, embora nem sempre esteja indicada. ⁶⁷

A tentativa de estabelecimento de critérios de diagnóstico de pneumonite por MTX não é usada na clínica, mas sim utilizada em investigação. ⁶⁷

Os factores de risco não estão todos indubitavelmente demonstrados, havendo revisões que encontram associação com doença pulmonar prévia, ²⁴ embora outras não. ³

Um estudo multicêntrico caso-controlo ⁶⁹ cujo objectivo era conhecer os factores de risco (ver Tabela V) para toxicidade pulmonar pelo MTX em doentes com AR mostrou uma forte associação

Tabela V. Factores de risco para toxicidade pulmonar associada ao MTX (adaptado de⁶⁷)

- idade > 60 anos
- envolvimento pleuropulmonar da artrite reumatóide
- uso prévio de outros DMARD's
- hipoalbuminémia (antes ou depois do início do MTX)
- diabetes mellitus
- uso de MTX em altas doses
- administração diária de MTX
- doença pulmonar pré-existente
- testes de função respiratória com alterações previamente ao início da terapêutica
- uso concomitante de medicação que provoque diminuição da ligação do MTX às proteínas plasmáticas (p.ex. ácido acetilsalicílico, sulfonamidas, clorambucil, penicilina, fenilbutazona, fenitoína, barbitúricos e outros AINE's)
- eliminação diminuída do MTX (insuficiência renal ou ascite)

MTX – metotrexato; AINE's – anti-inflamatórios não esteróides; DMARD's – fármacos modificadores da acção da doença.

com idade avançada, diabetes mellitus, envolvimento pleuropulmonar reumatóide, uso prévio de outros DMARD's e hipoalbuminémia. Não foi encontrada associação com o sexo, tabaco, uso de álcool ou residência em áreas urbanas.

Um outro estudo ao longo de dois anos, que tentou verificar o risco de toxicidade pulmonar crónica em doentes com AR sob MTX em baixas doses, mostrou não haver evidência clínica, imagiológica (TAC de alta resolução) ou por testes de função pulmonar da sua associação com doença pulmonar crónica intersticial, nomeadamente fibrose pulmonar.⁷⁰

O uso de suplementos de folato não parece prevenir o risco de toxicidade pulmonar. O uso de testes de função respiratória, quer antes ou durante a terapêutica com MTX, não mostrou valor preditivo na prevenção ou detecção prévia de risco de pneumonite por MTX.⁷¹ Deve antes ser utilizado quando aparecem alterações da sintomatologia ou do estado funcional respiratório.⁶⁷

O diagnóstico diferencial com infecções pulmonares atípicas, como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (previamente denominado *Pneumocystis carinii*), e doença pulmonar reumatóide progressiva deve ser realizado, apesar de difícil. A colheita de produtos microbiológicos para cultura é importante, e a cultura e análise do lavado broncoal-

var podem ajudar no diagnóstico diferencial entre pneumonite, infecção e doença pulmonar reumatóide.⁶⁸ Apesar da tentativa de se estabelecerem critérios de diagnóstico, não existem características clínicas ou diagnósticas de toxicidade pulmonar pelo MTX, pelo que a observação atenta do curso clínico, radiológico e laboratorial do doente é obrigatória.

O tratamento exige a suspensão do MTX, e terapêutica de suporte, havendo muitas vezes a necessidade de ventilação mecânica. O uso de corticosteróides parece acelerar a recuperação dos doentes, sendo usados em altas doses com diminuição progressiva durante 2 a 4 semanas.⁶⁸ Os casos que sustentam esta utilização são poucos e não existem estudos controlados, mas os poucos relatos existentes suportam o seu papel na melhoria mais rápida da sintomatologia.⁶⁷ A dose indicada é de 1 mg/Kg de peso/dia de metilprednisolona, com desmame de acordo com a resolução clínica.⁶⁷

Terapêutica empírica antibiótica em casos de infecção provável pode estar indicada enquanto se aguardam os resultados das culturas ou de outros procedimentos mais conclusivos.

A recuperação pode demorar várias semanas, sendo que uma recuperação rápida pode sugerir um quadro raro de edema pulmonar não cardiogénico induzido pelo MTX.⁶⁸ A melhoria radiológica é muito mais lenta. A maioria dos doentes recupera sem sequelas, mas pode subsistir insuficiência respiratória.⁶⁷

Normalmente o MTX não deve ser reintroduzido, se bem que existem casos de reintrodução bem sucedida, sem recorrência da sintomatologia pulmonar.⁶⁷ No entanto, cerca de metade dos doentes a quem é reintroduzido o MTX morrem, pelo que a reintrodução do MTX não é recomendada.³⁹

Infecções e Sistema Imunitário

Na maioria dos doentes com AR medicados com MTX em baixas doses, o risco de infecções oportunistas graves é pequeno.²⁴

No entanto, são vários os relatos de infecções oportunistas associadas ao uso de MTX, muitas vezes com número de leucócitos normal.⁶⁵ Elas incluem infecções por *Pneumocystis jiroveci*,⁶⁵ aspergilose, criptococose, nocardiose, citomegalovirus,⁷² histoplasmose⁷³ e *Herpes zooster* localizado e disseminado.²⁹ As infecções por *Pneumocystis jiroveci* são as mais comuns (43%) entre todas as infecções oportunistas.⁶⁵ Foram também relatados casos de reactivação de hepatite B⁷⁴ e tuberculose.⁷⁵

Estes fenómenos parecem ocorrer predominantemente em doentes com AR grave e durante o primeiro ano de tratamento, podendo ocorrer em até 25% dos doentes.³ A maioria das infecções afecta principalmente as pequenas vias aéreas e o tracto urinário,³ se bem que há relatos de infecções menos óbvias como osteomielites.⁷⁶

Um estudo de 2007 que procurou estudar as infecções pulmonares em 149 doentes com AR demonstrou que aquelas que surgiam nos doentes medicados com MTX eram predominantemente pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (80%), criptococose pulmonar (40%) e tuberculose pulmonar (28,6%).⁷⁷

Em alguns casos, o aumento de susceptibilidade às infecções pode mesmo levar à suspensão definitiva do MTX.³

Há também relatos de complicações peri-operatórias após cirurgias ortopédicas como infecções de feridas cirúrgicas e dificuldade na cicatrização, levando alguns clínicos a sugerirem a suspensão da medicação duas semanas antes de uma cirurgia electiva.³ Há, no entanto, estudos que não encontraram este aumento de risco.⁷⁸ Um estudo retrospectivo em doentes com AR medicados com MTX em baixas doses submetidos a artroplastia de grandes articulações não encontrou diferença estatisticamente significativa do grau de risco de complicações infecciosas locais no pós-operatório quando comparado com doentes com AR sem terapêutica com MTX.⁷⁹ Num outro estudo prospectivo,⁸⁰ foram avaliadas as complicações pós-operatórias em três grupos de doentes: no primeiro, os doentes não suspenderam o MTX no pré-operatório, no segundo, os doentes suspenderam o MTX duas semanas antes da cirurgia e no terceiro grupo, que servia como controlo, os doentes encontravam-se medicados com outro DMARD que não o MTX. O grupo que manteve o MTX (1º grupo) teve menos episódios de agravamento da AR e, surpreendentemente, também uma menor taxa de complicações pós-operatórias quando comparado com o grupo que suspendeu a terapêutica – 2º grupo (2% versus 15%). Existe actualmente evidência de que o MTX pode ser mantido no peri-operatório, com o benefício de haver um menor número de episódios de agravamento da AR.⁸¹

Factores como a idade avançada, outras comorbilidades (p. ex. diabetes), terapêutica co-adjuvante (p. ex. corticosteróides), AR refractária à terapêutica e um longo período de doença são factores de risco adicionais importantes.²⁴

A tuberculose é uma potencial complicação, e a reactivação de um foco quiescente durante a terapêutica crónica com MTX deve ser considerado.²⁴ Casos de infecção por *Mycobacterium avium intracellulare* associado ao uso de MTX em baixas doses também foram descritos na literatura.⁶⁵

As Recomendações para o Uso de Agentes Biológicos na Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia preconizam o despiste obrigatório de tuberculose latente ou tuberculose activa em todos os doentes com doença articular inflamatória na altura do diagnóstico ou quando se considerar a introdução dos agentes biológicos,⁸² incluindo radiografia do tórax e teste cutâneo com tuberculina (IDR).

No caso de IDR negativa, o teste deve ser repetido num intervalo de 2 semanas, no antebraço contra-lateral. A quimioprofilaxia está indicada no caso de tuberculose latente e o tratamento na tuberculose activa.

Sistema Reprodutor

As alterações teratogénicas do défice de ácido fólico e, logo, da exposição aos seus antagonistas são conhecidas desde há vários anos.

O padrão de anormalidades descrito tomou o nome de «síndrome da aminopterina», um padrão de alterações comum aos antagonistas do ácido fólico,⁸³ entre as quais alterações do tubo neural (espinha bífida, atraso mental, hidrocefalia, anencefalia) e do esqueleto (sinostose das suturas cranianas, ausência total ou parcial da ossificação dos ossos, fenda palatina, extremidades pequenas, ausência de dedos, sindactilia dos dedos, entre outros).⁸³

Nas décadas de 50 e 60, foram descritos casos de abortos espontâneos e malformações congénitas graves em grávidas que usaram aminopterina e MTX em altas doses.¹⁵ Foram também relatados abortos espontâneos e malformações congénitas (meningoencéfalo, hidrocéfalo, deficiente ossificação de ossos cranianos, anencefalo, lábio leporino, entre outros) em doentes que usaram doses cumulativas tão baixas como 7,5 mg durante o primeiro trimestre.⁸³

No final da gravidez a exposição ao MTX pode originar alterações psicológicas graves nos fetos, o que se encontra de acordo com os efeitos gerais das drogas que causam atraso do crescimento e alterações funcionais.⁸³ Há, por outro lado, casos descritos de fetos normais e sem alterações identificáveis ao fim de 1 ano, quando a exposição é no fi-

nal da gravidez.⁸³

Existem casos descritos de exposição prévia à gravidez desde um ano antes até 28 dias antes do último período menstrual;⁸³ há uma grande taxa de aborto espontâneo (44,4%), mas os fetos que sobreviveram não mostraram anormalidades congénitas.⁸³

Por isto, o MTX é absolutamente contra-indicado na gravidez e em mulheres que tentam engravidar.

Recomenda-se um período de 3 a 6 meses sem a terapêutica, antes de se iniciar a tentativa de concepção, devido à sua retenção tecidual longa.¹⁵

O MTX é secretado em baixas doses pelo leite materno (<10% que no plasma) e não se sabe se estas pequenas quantidades são lesivas para o bebé.⁸³ Por este desconhecimento e pela possibilidade da sua acumulação nos tecidos da criança, advoga-se a suspensão da droga durante o aleitamento.⁸³

Casos de oligospermia, impotência e ginecomastia estão também associados ao uso de MTX,³ mas não parece haver toxicidade a longo prazo na função testicular ou ovárica.⁸³ Os dados são ainda escassos, mas os disponíveis indicam que a fertilidade após exposição a MTX em baixas doses será apenas marginalmente afectada.⁸³ Os casos de ginecomastia são raros e a sintomatologia melhora com a descontinuação do MTX.⁸⁴ Encontra-se também associado à disfunção sexual, mas os mecanismos subjacentes são desconhecidos.

Há casos descritos de diminuição da fertilidade masculina podendo ocorrer esterilidade com a utilização de doses oncológicas. Mesmo nestes casos, e principalmente nos doentes com menos de 40 anos, há grande probabilidade de reversibilidade com a suspensão da droga.⁸⁵

A educação do doente, especialmente da mulher em idade fértil, em relação aos riscos e à importância da contracepção é fundamental.

Sistema Renal

O MTX apresenta também toxicidade renal.

Um estudo em doentes com AR ao longo de seis meses, com doses semanais de 7,5 mg mostrou uma diminuição da *clearance* de creatinina em 8,6 ml/min e uma diminuição da *clearance* de MTX de 23,8 ml/min.⁸⁶ Outros estudos com 15 mg semanais mostraram também a possibilidade de diminuição considerável da taxa de filtração glomerular.⁸⁷

Há casos descritos em que a suspensão da terapêutica normalizou a função renal.²⁷

A possibilidade da terapêutica de longo prazo com MTX provocar fibrose renal avançada (glomerular e intersticial) e esclerose vascular já foi descrita.⁸⁸

Este efeito adverso em doentes que se encontram na sua grande maioria medicados concomitantemente com AINE's, coloca a questão da acumulação tóxica da droga pela sua menor depuração. O perigo principal desta situação é naturalmente a mielossupressão. Os doentes mais idosos e/ou com alguma ligeira alteração da função renal encontram-se particularmente susceptíveis.

Assim, a necessidade de monitorização da função renal é de extrema importância nos doentes sob terapêutica com MTX.

Oncogenicidade

Existem casos relatados de linfomas Hodgkin⁸⁹ e não-Hodgkin⁹⁰ assim como leucemia⁹¹ associados à terapêutica com MTX em baixas doses em doentes com AR.

O argumento mais convincente desta associação advém da ocorrência muito mais frequente de remissão de linfomas que o esperado (isto é, taxas de remissão espontâneas normais) após a suspensão da terapêutica com MTX.^{15,90} Existe também pelo menos um caso descrito na literatura de remissão de linfoma marginal de células B num doente com AR sob terapêutica combinada com MTX-infliximab.⁹²

No entanto nunca se conseguiu demonstrar indubitavelmente um aumento do risco oncogénico em doentes tratados com MTX em baixas doses. Num estudo de *follow-up* de 10 anos de uma coorte de 152 doentes com AR medicados com MTX em baixas doses entre 1981 e 1986 não se encontrou aumento da mortalidade devido a causas cardiovasculares ou por cancro, para além do esperado, mas sim um aumento da mortalidade por causas infecciosas.¹⁰

Existem ainda relatos de associação de casos de linfoma não-Hodgkin com a infecção pelo vírus *Epstein Barr*.³

Sabe-se que os doentes com AR apresentam uma alteração na função da supressão directa do vírus *Epstein-Barr* a nível da célula T.³ Se o MTX tem algum papel a este nível não se sabe. Contudo, foi descrito um aumento do risco de doentes com AR desenvolverem linfoma com o aumento da actividade da doença, a imunossupressão intensa, predisposição genética e infecções latentes com vírus *Epstein-Barr*.³

Considerando o número de doentes que receberam terapêutica com MTX para tratamento da AR, o número de novos casos de malignidade associados ao MTX não o torna factor desencadeante dos mesmos.³⁹ Por outro lado, serão menos os casos relatados. São necessários estudos de prevalência para revelar qual o verdadeiro risco oncogénico do MTX em baixas doses.

Osso

Desde a década de 70 que são muitos os relatos de osteopatia relacionada com o uso de MTX na oncologia pediátrica, cujo quadro incluía osteoporose localizada, dores graves nos membros inferiores e fracturas espontâneas.²⁷ As fracturas de *stress* associadas à osteopenia pelo MTX aparecem tipicamente na parte inferior da tibia, perónio e ossos metatársicos, apresentando-se com dor aguda e muito intensa agravada pela posição ortostática.²⁷ Parece também haver uma perda preferencial de osso cortical e uma poupança relativa do osso trabecular.²⁷

Em 1993, foi relatado um padrão similar em dois doentes (1 doente com AR e outro com psoríase) sob terapêutica de longa duração com MTX em baixas doses,⁹³ cujos sintomas desapareceram após a suspensão do MTX. A osteopatia pelo MTX foi descrita também noutros casos.⁹⁴

As microfracturas espontâneas típicas do uso de MTX são radiograficamente muito difíceis de identificar. A cintigrafia óssea com tecnécio-99m é muito sensível na sua demonstração.⁹⁴

Um outro efeito adverso que já foi atribuído ao MTX é o síndrome de *stress* da tibia interna («*medial tibial stress syndrome*»), típico dos atletas, caracterizado por dores na zona posterointerna distal da tibia durante o exercício, com ou sem alterações cintigráficas na região afectada. Duas doentes com AR medicadas com MTX em baixas doses foram descritas com este síndrome, em que a cintigrafia óssea não mostrava qualquer alteração, verificando-se alterações apenas na ressonância magnética.⁹⁵ Após a suspensão do MTX verificou-se a reversão do quadro clínico.

As concentrações do MTX, quer no osso cortical, quer no osso trabecular, assim como no líquido sinovial são elevadas.⁹⁶

Como os doentes com AR apresentam diversos factores de risco para osteopenia e osteoporose, atribuir uma causa directa ao MTX é complicado e encontra-se ainda rodeado de alguma controvérsia.

Alguns estudos na década de 90 em ratos sugeriram a inibição da actividade osteoblástica e estimulação da osteoclástica, provocando assim um aumento da reabsorção óssea.⁹⁷ Estudos mais recentes em modelos animais mostraram que a administração de MTX em altas doses por via intramuscular inibe a formação e mineralização de nova matriz óssea e altera as propriedades mecânicas do osso femoral, mas a sua administração oral não apresenta qualquer efeito a nível ósseo.⁹⁸

Minaur *et al* mostrou que, a nível celular, sob concentrações iguais ou maiores a 10 nanomol de MTX, a proliferação e maturação das células da linhagem osteoblástica não fica afectada.⁹⁹ Um estudo deste autor, não aleatorizado, prospectivo e longitudinal, em 116 doentes com AR, sem tratamento concomitante com corticosteróides, procurou demonstrar o efeito do MTX em baixas doses (média de 10 mg/semana) na densidade mineral óssea (DMO). Não mostrou qualquer efeito para além do esperado ao fim de um ano de tratamento com MTX.¹⁰⁰ Num pequeno grupo em que foi realizada a biopsia óssea, esta não mostrou qualquer alteração na formação do osso.

Em doentes com AR medicados com MTX em baixas doses, após 3 anos de terapêutica não foi demonstrada diminuição da DMO quer a nível da coluna lombar quer a nível femoral.¹⁰¹ No entanto, nos doentes a quem era administrado corticosteróides concomitantemente com MTX, a perda óssea a nível lombar foi maior que aquela verificada nos que se encontravam medicados apenas com corticosteróides sem MTX.¹⁰¹

Um estudo em 30 doentes com psoríase sob terapêutica com MTX em baixas doses¹⁰² mostrou não haver alterações para além das esperadas na DMO ao fim de dois anos de tratamento. Os locais escolhidos para medir a DMO foram os habituais e não em locais considerados típicos para atingimento pelo MTX como sejam os metatársicos e a tibia distal. Assim, as possibilidades da toxicidade óssea do MTX atingir preferencialmente determinados locais a importância do esforço mecânico mais intenso em determinadas zonas podem ainda ser levantadas.

Um estudo comparativo entre dois grupos de doentes: um com 30 doentes com AR e 30 doentes com psoríase sob MTX em baixas doses e um outro com 30 doentes com AR e 30 com psoríase sem terapêutica com MTX,¹⁰³ não encontrou diferenças na DMO medida a nível da rádio, coluna lombar, trocanter e colo do fémur. Isto sugere que o

MTX não apresenta um impacto negativo na densidade óssea, quer em locais de osso cortical predominante ou trabecular. Outros estudos não encontraram efeito negativo do MTX em baixas doses em doentes com AR.¹⁰⁴ É de referenciar, no entanto, o tempo relativamente curto de duração da terapêutica com MTX.

A hipótese da toxicidade óssea associada ao MTX fazer parte de uma reacção de hipersensibilidade ou idiossincrática é levantada por vários autores.¹⁰⁵ Isto é justificado por várias observações. O número de casos de efeitos adversos ósseos em doentes com MTX em altas doses ou em baixas doses parece ser bastante similar.¹⁰⁵ Por outro lado, não se consegue explicar por que alguns doentes com pouca dose cumulativa apresentam toxicidade óssea e outros com doses cumulativas muito maiores não apresentam qualquer alteração. Isto parece querer indicar que a dose, quer semanal quer cumulativa, poderá não ser o estímulo directo para induzir toxicidade óssea.

Serão necessários mais estudos até este efeito ser completamente compreendido.

Reacções pós-dose

Na maioria dos estudos e dos casos clínicos não se encontra discriminado o intervalo de tempo entre a administração do fármaco e o aparecimento do efeito adverso. No entanto, são por vezes descritas algumas reacções adversas com início nas primeiras 24 horas após a toma do medicamento. Estas são definidas como reacções pós-dose.

Um estudo prospectivo de 191 doentes com AR tratados com MTX identificou 2 doentes (1%) com artralguas e rigidez após a administração parenteral.^{22,27}

Outro estudo inquiriu 356 doentes com AR medicados com MTX em baixas doses, especificamente sobre os sintomas ocorridos nas 24 horas após a toma do fármaco. Trinta e seis doentes (10%) relataram artralguas/mialguas (61%), mal-estar/fadiga (92%) ou ambos (53%).¹⁰⁶ Cerca de 4,5% dos doentes suspenderam a terapêutica devido a reacções pós-dose. Outras queixas incluíam «pensamento enevoado», delírio e sintomas depressivos. Cerca de metade dos doentes desenvolveu a sintomatologia nos primeiros 3 meses após o início da terapêutica. O aumento da dose implicava na maioria dos doentes um agravamento da sintomatologia, e o alívio surgia com a redução da dose, mudança de via de administração de oral para parenteral ou divisão da dose.

A maioria das reacções pós-dose são de baixa intensidade, e podem ser confundidas com um *flare* espontâneo da AR, razões que justificam em muitos casos o seu sub-diagnóstico.²⁷

Não se sabe exactamente o seu mecanismo de acção.

Hiperhomocisteinemia

A AR encontra-se associada a um aumento do risco cardiovascular,¹⁰⁷ algum do qual advém de um estado de inflamação crónica.

A hiperhomocisteinemia é também um factor de risco independente para doença vascular, incluindo doença coronária, cerebrovascular e doença arterial periférica.¹⁰⁷ Pode exercer um efeito tóxico directo a nível endotelial ou induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias.¹⁰⁹

O uso de MTX em altas doses na doença oncológica provoca hiperhomocisteinemia.²⁷ Uma dose de 25 mg/semana provoca um aumento transitório da homocisteína plasmática até 48 horas após a sua ingestão, que se repete após cada administração.¹¹⁰

O aumento da homocisteína provocado pelo MTX encontra-se associado, quer à dose do fármaco, quer a factores genéticos. Entre 5%-15% da população, com alguma variação entre diferentes grupos étnicos, apresenta homozigotia para a mutação C677T no gene que codifica a MTHFR, inibindo assim a conversão de homocisteína em metionina.¹⁰⁹ Com esta capacidade naturalmente diminuída, os doentes homozigotos apresentam um nível de homocisteína basal 24% maior do que aqueles com genótipo normal,²⁷ podendo ainda encontrar-se mais elevado se uma deficiência dos níveis basais de folato for concomitante. Estes doentes apresentam um maior risco de desenvolver níveis mais altos de homocisteína plasmática, aumentando o seu risco de aterosclerose prematura.

Um estudo recente publicado em 2008, o QUEST-RA,¹¹¹ estudou a prevalência de doença cardiovascular em doentes com AR sob terapêutica com DMARD's, sendo que a prevalência de eventos cardiovasculares foi de 9,3%. Exposição prolongada ao MTX, assim como outros DMARD's, foi associada com uma redução do risco de morbidade cardiovascular, o que parece colocar maior ênfase na capacidade inflamatória da AR.

Outros

Existem casos raros de **reacções anafiláticas**. Um

inquérito da *Federal Drug Administration* (FDA) relata que, de 24 casos relatados de reacções anafiláticas ao MTX, 5 foram em doentes com doenças reumáticas (dois com AIJ, um com polimiosite, dois com AR), e os restantes 19 com doenças neoplásicas, implicando altas doses. Dois dos doentes com patologia reumática retomaram a medicação sem recorrência da sintomatologia, mas nos restantes foi feita outra opção terapêutica.

Doentes tratados com MTX apresentam uma **menor resposta imune** a determinadas vacinas, quando comparados com controlos ou com outros DMARD's. As vias imunológicas parecem ter um papel importante, dado que a resposta não é a mesma com todas as vacinas. Por exemplo, no caso de administração de vacina do pneumococo a resposta imune dos doentes tratados com MTX é menor quando comparada com os doentes tratados com antagonistas do TNE.¹¹² Na vacinação para o *virus influenza* a terapêutica com MTX não parece diminuir a resposta imune.¹¹³ Um outro estudo em doentes com AIJ procurou estudar a resposta à vacina da hepatite B comparando com controlos saudáveis: o grupo de doentes com AIJ mostrou uma menor resposta imune comparativamente com o grupo controlo, mas esta resposta não foi influenciada pelo uso quer de MTX quer de prednisona.¹¹⁴

Um caso de **diabetes insípida nefrogénica** associada ao MTX foi descrito em 2002.¹¹⁵ Um doente com AR sob terapêutica com AINE's desenvolveu poliúria, polidipsia e nictúria seis semanas após o início de MTX em baixas doses. O diagnóstico de diabetes insípida nefrogénica foi colocado e o quadro não melhorou após a suspensão de AINE's mas sim após a posterior suspensão de MTX. Três anos após o episódio, foi feita nova tentativa de introduzir o MTX com recidiva do quadro clínico. Não parece haver na literatura um outro caso semelhante.

Um estudo publicado em 2007, com crianças com AIJ concluiu que estas desenvolvem frequentemente **alterações psicológicas**, como náusea antecipatória e ansiedade prévia à toma do MTX.¹¹⁶

Suplemento com Folato

O suplemento com ácido fólico e o ácido folínico reduz alguns dos efeitos adversos do MTX (efeitos gastrointestinais, estomatite, hepatotoxicidade, hiperhomocisteinemia, alopecia).

Um estudo publicado em 1994 por Morgan *et al* investigou qual o efeito de duas doses de ácido fólico (5 mg *versus* 27,5 mg/semana) ou placebo em 79 doentes com AR tratados com MTX em baixas doses.¹¹⁷ Foi observada uma diminuição dos efeitos adversos do MTX nos doentes sob suplemento comparativamente com o placebo, sem haver diminuição da eficácia do MTX. Num outro estudo que envolveu 411 doentes, foram comparados dois grupos: um com suplemento de folato e outro com placebo.³¹ Verificou-se uma diminuição franca da hepatotoxicidade no grupo sob suplemento, sem demonstrar, por outro lado, uma diminuição estatisticamente significativa dos efeitos gastrointestinais (GI). Em 434 doentes com AR medicados com MTX, foi realizado um estudo aleatorizado, composto por três grupos onde foi administrado ácido fólico (1 mg/dia), ácido folínico (2,5 mg/dia) ou placebo, respectivamente.³⁴ Houve uma clara diminuição da taxa de doentes que suspenderam a terapêutica devido a efeitos adversos no grupo dos doentes tratados com suplementos (17% e 12% respectivamente, *versus* 38%). Também neste estudo os efeitos adversos foram maioritariamente hepáticos, não se encontrando efeito benéfico do suplemento com folato nos efeitos GI, por exemplo. A eficácia do MTX não foi afectada, no entanto, o grupo placebo acabou o estudo com uma dose média de MTX mais baixa (14,5 mg/semana) que os grupos tratados com suplemento com ácido fólico (18 mg/semana) ou ácido folínico (16,4 mg/semana).

Um outro estudo mostrou que as reservas hepáticas de folato em doentes com AR tratados com MTX encontravam-se esgotadas, mas um breve período de suplementação oral repunha essas reservas.¹⁶

Uma meta-análise de estudos aleatorizados sobre o efeito do uso de suplemento de folato nos doentes com AR sob MTX em baixas doses mostrou uma redução significativa (79% com ácido fólico e 43% com ácido folínico) nos efeitos adversos GI (estomatite, queixas abdominais, náuseas, vômitos, entre outros) com o uso de ácido fólico.¹¹⁸

O suplemento de folato parece também interferir nos níveis plasmáticos de homocisteína. Um estudo mostrou que após 3 a 6 meses de terapêutica com uma média de 7,5 mg/semana de MTX, os níveis de homocisteína pré-tratamento não eram significativamente diferentes daqueles após o tratamento; no entanto, aqueles que se encontravam apenas sob MTX tinham valores de homo-

cisteína plasmática no limite superior do normal, enquanto que aqueles sob MTX e suplementação com ácido fólico encontravam-se no limite inferior do normal.²⁷ Um outro estudo em 113 doentes com AR comparando os níveis de homocisteína pré-tratamento e após 48 semanas de tratamento em doentes sob ácido fólico, ácido folínico ou placebo mostraram um aumento da homocisteína plasmática no grupo placebo e uma diminuição em ambos os grupos sob folato.¹¹⁹ Isto torna-se particularmente importante em doentes homocigotos com mutação no gene MTHF. Um outro estudo em 15 doentes com AR sob MTX em altas doses (≥ 25 mg/ semana) com uso concomitante de ácido fólico (5-30 mg/semana) não observou qualquer aumento das concentrações basais de homocisteína, embora se registasse um aumento intermitente não significativo (média de 2,5 $\mu\text{mol/l}$) durante as primeiras 48 horas após a administração do MTX.¹²⁰

Também as células da medula óssea são muito sensíveis à escassez de ácido fólico, pelo que o uso de suplementos faz supor uma diminuição das citopenias induzidas pelo MTX, no entanto os estudos existentes não incluem um número suficiente de doentes para se detectar o efeito protector do ácido fólico.¹⁷ Os doentes com défice prévio de folato podem também vir a ter um risco de mielossupressão mais elevado.²⁴

Em modelos animais há também evidência de efeitos protectores do suplemento com folato da toxicidade genética do MTX.¹²¹

Por outro lado, existem também referências a um agravamento da actividade da AR após a administração de folato.¹²² Alguns estudos referem alterações quer da eficácia, quer da melhoria dos efeitos adversos alterando a dose e o *timing* da sua administração.¹⁷

O custo do ácido folínico encontra-se entre 10 e 60 vezes mais elevado que o de ácido fólico, dependendo do país. Logo, é de considerar que o uso de ácido fólico apresenta um melhor custo-benefício que o uso de ácido folínico, dado que este também apresenta uma maior redução dos efeitos adversos.¹⁷

Farmacogenética

Farmacogenética é o estudo da variabilidade genética que condiciona diferentes respostas de diferentes indivíduos à mesma droga. O estudo destas

variantes genéticas visa permitir um dia seleccionar a droga mais indicada para cada doente em particular.²⁴

Os polimorfismos genéticos (variações na sequência de ADN de um determinado gene) ocorrem em $\geq 1\%$ da população, e os SNP's («*single nucleotide polymorphisms*») são deles um exemplo. A prevalência destes SNP's em genes que codificam enzimas associadas ao metabolismo do folato e do MTX fazem com que alguns destes polimorfismos possam ser associados a diferentes tipos de resposta clínica quer a nível de toxicidade quer a nível de benefício.¹²³ Existem actualmente várias linhas de investigação na área da toxicidade do MTX, com diversos genes e suas variantes, associados a génotipos específicos. Por exemplo, o gene SEC19A1 que codifica para a enzima RFC-1 (responsável pelo transporte do folato para dentro das células) apresenta diversos polimorfismos entre os quais a variante AA (20%), que nos doentes com AR se encontra associado com um melhor controlo da doença, ou o gene MTHF que codifica para a enzima MTHFR (responsável pela redução da 5,10-DH2-THF em 5-CH3-THF) com 3 variantes conhecidas: variante CC (37%) associada a uma maior resposta ao MTX na AR precoce; variantes CT (51%) e TT (12%) associadas a um aumento de risco de reacções adversas ao MTX que muitas vezes necessitam de suspensão da droga.²⁴

A maioria dos estudos centra-se nas enzimas responsáveis pelo transporte do MTX para o meio intra ou extra-celular, ou no metabolismo do folato. No entanto, apesar de promissor, os mecanismos de acção do MTX são de tal modo múltiplos e variados que encontrar uma variante única que permita definir o padrão de eficácia e toxicidade para um determinado indivíduo parece ainda distante.²⁴

A criação de índices genéticos, isto é, a tentativa de compilação de riscos associados a diversos génotipos foi já utilizada para associar a um aumento/diminuição de incidência de efeitos adversos do MTX.¹²⁴ Os SNP's de quatro enzimas do metabolismo do folato, MTHFR 677TT, TYMS (timidilato sintetase) 2*/2*, ATIC (aminoimidazole ribonucleótido transformilase) 347GG e SHMT1 (serina hidroximetiltransferase) 1420CC, foram somados e associados com os efeitos adversos do MTX num estudo com 214 doentes. Os génotipos de risco associados a toxicidade do SNC foram o primeiro e o último; a TYMS 2*/2* 347 GG foi associada com efeitos gastrointestinais e a SHMT1 1420

CC com alopecia.¹²⁴ Um alto valor do índice genético (correspondendo a um maior número de SNP's concomitantes) foi associado a um aumento da incidência de efeitos adversos associados ao MTX.¹²⁴

O estudo deste tipo de associações poderá permitir num futuro próximo o desenho do perfil de doente que menor toxicidade terá com terapêutica com MTX.¹²³ Quanto à eficácia ainda faltam mais estudos que possam comprovar se os diferentes polimorfismos identificam doentes com melhor perfil.¹²⁵

No entanto, não se sabe ainda se a generalização deste tipo de estudo e a aplicação clínica de índices genéticos em todos os doentes é viável e se poderá mostrar benefícios a longo prazo.

Contra-indicações ao tratamento com MTX

Doentes com má *compliance* e com grande probabilidade de confundir a medicação não são candidatos a fazer terapêutica com MTX. A insuficiência renal (*clearance* ≤50 ml/min ou em hemodiálise) é também uma contra-indicação. Uma doente com AR com 10 anos de evolução e insuficiência renal em hemodiálise, iniciou tratamento com MTX 7,5 mg/semana por agravamento das artralguas.¹²⁶ Apresentou efeitos adversos múltiplos com a dose cumulativa de 90 mg: estomatite, febre, fadiga, lesões cutâneas, equimoses e pancitopenia grave. Recuperou do quadro três meses após a suspensão do MTX.

Doentes com alcoolismo, doença hepática crónica activa, deficiência de folato não tratada, leucopenia (excepto nos casos do síndrome de Felty), trombocitopenia, anemia significativa, síndromes de imunodeficiência, gravidez ou desejo de engravidar, doença sistémica grave, e tratamento com trimetoprim também não devem receber MTX.^{3,13} Doentes com infecção bacteriana activa ou com necessidade de terapêutica antibiótica, tuberculose activa (ou tuberculose latente sem terapêutica preventiva), infecção por *Herpes zooster* activa ou infecções activas graves por fungos não devem também iniciar terapêutica com MTX.¹²⁷ Após a resolução total da infecção bacteriana é já seguro iniciar a terapêutica.¹²⁷

As contra-indicações relativas ao tratamento com MTX (devendo sempre ser considerado o risco-benefício) são as seguintes: hipoalbuminemia, diabetes mellitus, obesidade, infecção prévia com vírus de hepatite. Mulheres em idade fértil devem

fazer anti-concepção eficaz antes de usar MTX e não deve ser usado durante o aleitamento.¹³ Mulheres que querem engravidar devem descontinuar MTX pelo menos 1 ciclo menstrual, mas o ideal seria pelo menos 3-6 meses.¹³ Os homens devem descontinuar o MTX pelo menos 3 meses antes da concepção ser tentada.¹³

As últimas recomendações do ACR para o início de DMARD's para a AR publicadas em 2008 referem que, apesar do comité ter considerado contra-indicações da terapêutica para a AR nos doentes infectados pelo Vírus de Imunodeficiência Humana, não foram lançadas nenhuma recomendações considerando essas mesmas contra-indicações.¹²⁷

Comentários finais

O MTX é, provavelmente, o fármaco modificador da acção da doença utilizado em patologias reumáticas melhor estudado até à data.

O seu mecanismo de acção é de tal maneira rico e variado que diferentes dosagens servem para tratamento de diferentes patologias (patologia oncológica, AR, psoríase e artrite psoriática, dermatomiosite, doença inflamatória intestinal, entre outras).

Os seus efeitos são múltiplos e variados, actuando numa multiplicidade de vias metabólicas e, conseqüentemente, uma miríade de efeitos adversos. Os efeitos gastrointestinais são os mais frequentes, e, na sua maioria, auto-limitados. No entanto, a estomatite e úlceras orais levam alguns doentes a suspender a terapêutica. São dose-dependentes, e o uso de suplemento de folato pode ajudar a reduzir a sintomatologia. A maior parte dos episódios de elevação das transaminases são temporários, podendo por vezes necessitar de uma breve interrupção do MTX. O risco de alterações histológicas e o desenvolvimento de fibrose hepática é baixo, mas é o suficiente para haver indicação de suspensão definitiva da terapêutica e estudo invasivo se as alterações analíticas se mantiverem. Também nesta, o uso de ácido fólico tem um papel preventivo importante. Dois dos efeitos adversos mais temidos são a pneumonite de hipersensibilidade e a mielotoxicidade. O efeito adverso pulmonar pode ocorrer em qualquer altura do tratamento, e devido à rapidez da sua evolução o desfecho pode ser fatal. Uma evolução crónica pode manifestar-se como fibrose pulmonar. O des-

piste de infecção pulmonar é mandatório. A pancitopenia pode ser um dos efeitos mais preocupantes pois, para além de ser imprevisível e com evolução muito rápida, pode ser fatal, dado o grave estado de imunossupressão que acarreta. Efeitos adversos cutâneos (p. ex: nodulose), do sistema nervoso central (cefaleias, tonturas, vertigens), oncológicos (relação com linfomas Hodgkin e não Hodgkin), do sistema renal (alterações da depuração de creatinina), ósseos (osteoporose localizada), associação a infecções oportunistas, teratogenicidade e reacções pós-dose fazem parte do enorme espectro de toxicidade do MTX.

O suplemento com folato veio melhorar a sintomatologia secundária responsável por muitas das suspensões de terapêutica com MTX, nomeadamente da sintomatologia gastrointestinal, hepática, alopecia, hiperhomocisteinemia e, pensa-se, até prevenção da pancitopenia até um certo ponto.

O estudo de outras medidas preventivas que não diminuam o efeito terapêutico do MTX, farmacológicas ou não farmacológicas, é essencial, de maneira a se conseguir um maior tempo médio de uso.

A monitorização destes efeitos é também um assunto importante. A toxicidade hepática encontrou já lugar para ter recomendações específicas para a sua monitorização. Para além de um RX inicial, a toxicidade pulmonar não encontrou ainda benefício na monitorização preventiva prévia à sintomatologia clínica, à luz dos conhecimentos actuais. Qual será a melhor maneira, e será que há benefício na monitorização de toxicidade óssea ou hematopoiética?

Por todas estas questões, um painel multinacional de 751 Reumatologistas de 17 países estabeleceu recomendações multinacionais¹²⁸ baseadas na evidência e na opinião de peritos para o uso de MTX na AR e outras patologias reumáticas. Estas recomendações foram desenvolvidas no âmbito da Iniciativa 3E («*Evidence, Expertise, Exchange*») que previa também o trabalho independente dos diversos países participantes para desenvolvimento de recomendações nacionais. As recomendações portuguesas para a utilização do MTX nas doenças reumáticas são publicadas neste número da Acta Reumatológica Portuguesa.¹²⁹ Este documento permite-nos dispor de ferramentas práticas na abordagem da terapêutica com MTX, da sua monitorização, e das suas complicações.

No futuro, ciências como a farmacogenómica

podem ajudar numa melhor utilização e monitorização do MTX, num maior conhecimento não só dos potenciais efeitos adversos do MTX, mas também, possivelmente, de outros efeitos benéficos podendo originar novas indicações terapêuticas.

Correspondência para

Clarinda Neves
Serviço de Medicina 2
Hospital Infante D. Pedro E.P.E. – Aveiro
Avenida Artur Ravara - 3814-501 Aveiro
E-mail: ccn@netcabo.pt

Referências

1. Kremer JM. Toward a better understanding of methotrexate. *Arthritis Rheumatism* 2004;50:1370-1382.
2. 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;221:176-182
3. Rau R, Herborn G. Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:83-94.
4. Thompson RN, Watts C, Edelman J, Esdaile J, Russell AS. A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11:760-763.
5. Andersen PA, West SG, O'Dell JR, Via CS, Claypool RG, Kotzin BI. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1985;103:489-496.
6. Black RL, O'Brien WM, Vanscott EJ, Auerbach R, Eisen AZ, Bunim JJ. Methotrexate therapy on psoriathic arthritis: a double blind study on 21 patients. *JAMA* 1964;189:743-747.
7. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:179-185.
8. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-328.
9. Kinder AJ, Hassel AB, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth ME. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology* 2005;44:61-66.
10. Alarcón GS, Tracy IC, Strand GM, Singh K, Macaluso M. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 1995;54:708-712.
11. Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:168-173.

12. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, De Abreu RA, van de Putte LB. Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update with focus on mechanisms involved in toxicity. *Semin Arthritis Rheumatism* 1998;27:277-292.
13. Swierkot J, Szechinski J. Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rep* 2006;58:473-492.
14. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev* 2005;57:163-172.
15. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheumatism* 2004;34:465-483.
16. Kremer JM, Galigan J, Streckfuss A, Kamen B. Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients. Association with hepatic folate deficiency and formation of polyglutamates. *Arthritis Rheum* 1986;29:832-835.
17. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 2004;43:267-271.
18. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio C, Siraub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:729-735.
19. Herman S, Zurgil N, Deutsch M. Low dose methotrexate induces apoptosis with reactive oxygen species involvement in T lymphocytic cell lines to a greater extent than in monocytic lines. *Inflamm Res* 2005;54:273-280.
20. Kalantzis A, Marshman Z, Falconer DT, Morgan PR, Odell EW. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:52-62.
21. Rau R, Schleusser B, Herborn G, Karger T. Long-term treatment of destructive rheumatoid arthritis with methotrexate. *J Rheumatol* 1997;24:1881-1889.
22. Sany J, Anaya JM, Lussiez V, Couret M, Combe B, Daures JP. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate: a prospective open longterm study of 11 cases. *J Rheumatol* 1991;18:1323-1327.
23. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 1990;17:994-1002.
24. Stamp L, Roberts R, Kennedy M, Barclay M, O'Donnel J, Chapman P. The use of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis - are we entering a new era of therapeutic drug monitoring and pharmacogenomics? *Biomed Pharmacother* 2006;60:678-687.
25. Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheumatism* 1993;36:297-306.
26. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-1259.
27. McKendry RJR. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997;23:939-954.
28. La Montagna G, Tirri R, Vitello R et al. Safety of methotrexate in rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study in clinical practice. *Reumatismo* 2006;58:261-267.
29. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: toxicity issues. *British Journal Rheumatology* 1996;35:403-406.
30. Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis Rheumatism* 1989;32:1592-1596.
31. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:423-426.
32. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheumatism* 1992;35:138-145.
33. Yoshida T, Hirakata M. Therapeutic benefits of irsogladine maleate on aphthous stomatitis induced by methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 2003;30:2082-2083.
34. Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ 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;44:1515-1524.
35. Phillips CA, Cera PJ, Mangan TE, Newman ED. Clinical liver disease in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *J Rheumatol* 1992;19:229-233.
36. Kremer JM, Lee RG, Tolman KG. Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. A prospective study with baseline and sequential biopsy samples. *Arthritis Rheum* 1989;32:121-127.
37. Aponte J, Petrelli M. Histopathologic findings in the liver of rheumatoid arthritis patients treated with long-term bolus methotrexate. *Reum* 1988;31:1457-1464.
38. Walker AM, Funch D, Dreyer NA et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:329-335.
39. Alarcón GS. Methotrexate use in rheumatoid arthritis. A clinician's perspective. *Immunopharmacology* 2000;47:259-271.
40. Laharie D, Terrebone E, Vergniol J et al. The liver and methotrexate. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:134-142.
41. Kent PD, Luthra HS, Michet C Jr. Risk factors for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1727-1731.
42. Hakim NS, Kobienia B, Benedetti E, Bloomer J, Payne WD. Methotrexate-induced hepatic necrosis requiring liver transplantation in a patient with rheumatoid arthritis. *Int Surg* 1998;83:224-225.
43. Goerttler E, Kutzner MD, Peter HH, Requena L. Methotrexate-induced papular eruption in patients with rheumatic diseases: a distinctive adverse cutaneous reaction produced by methotrexate in ap-

- tients with collagen vascular diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:702-707.
44. Del Pozo J, Martinez W, Garcia-Silva J, Almagro M, Peña-Penabad C, Fonseca E. Cutaneous ulceration as a sign of methotrexate toxicity. *Eur J Dermatology* 2001;11:450-452.
 45. Simonart T, Durez P, Margaux J, Van Geertruyden J, Goldschmidt D, Parent D. Cutaneous necrotizing vasculitis after low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a possible manifestation of methotrexate hypersensitivity. *Clin Rheumatol* 1997;16:623-625.
 46. Ahmed SS, Arnett FC, Smith CA, Ahn C, Reveille JD. The HLA-DRB1*0401 allele and the development of methotrexate-induced accelerated rheumatoid nodulosis: a follow-up study of 79 Caucasian patients with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:271-278.
 47. García-Patos, V. Rheumatoid nodule. *Semin Cutan Med Surg* 2007;26:100-107.
 48. Berris B, Haupt JB, Tenenbaum J. Accelerated nodulosis in a patient with psoriasis and arthritis during treatment with methotrexate. *J Rheumatol* 1995;22:2359-2360.
 49. Rivero MG, Salvatore AJ, Gómez-Puerta JA et al. Accelerated nodulosis during methotrexate therapy in a patient with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43: 1587-1588.
 50. Jang KA, Choi JH, Moon KC, Yoo B, Sung KJ, Koh JK. Methotrexate nodulosis. *J Dermatol* 1999;26:460-464.
 51. Falcini F, Taccetti G, Ermini M et al. Methotrexate-associated appearance and rapid progression of rheumatoid nodules in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:175-178.
 52. Patatanian E, Thompson DE. A review of methotrexate-induced accelerated nodulosis. *Pharmacotherapy* 2002;22:1157-1162.
 53. Dash S, Seibold JR, Tiku ML. Successful treatment of methotrexate induced nodulosis with D-penicillamine. *J Rheumatol* 1999;26:1396-1399.
 54. Abraham Z, Rozenbaum M, Rosner I. Colchicine therapy for low-dose-methotrexate-induced accelerated nodulosis in a rheumatoid arthritis patient. *J Dermatol* 1999;26:691-694.
 55. Karam NE, Roger L, Hankins LL, Reveille JD. Rheumatoid nodulosis of the meninges. *J Rheumatol* 1994;21:1960-1963.
 56. Sørensen WT, Møller-Andersen K, Behrendt N. Rheumatoid nodules of the larynx. *J Laryngol Otol* 1998;112:573-574.
 57. Ohosone Y, Okano Y, Kameda H et al. Toxicity of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis - clinical characteristics in patients with MTX-induced pancytopenia and interstitial pneumonitis. *Ryumachi* 1997;37:16-23.
 58. Sosin M, Handa S. Low dose methotrexate and bone marrow suppression. *BMJ* 2003;326:266-267.
 59. Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner H-D. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. *Forensic Science International* 2006;156:154-157.
 60. MacDonald DR. Neurologic complications of chemotherapy. *Neurol Clin* 1991;9:955-967.
 61. Raghavendra S, Nair MD, Chemmanam T, Krishnamoorthy T, Radhakrishnan VV, Kuruvilla A. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following low-dose oral methotrexate. *Eur J Neurol* 2007;14:309-314.
 62. Sommer WH, Ganiere V, Gachoud D et al. Neurological and pulmonary adverse effects of subcutaneous methotrexate therapy. *Scand J Rheumatol* 2008;37:306-309.
 63. Wernick R, Smith DL. Central nervous system toxicity associated with weekly low-dose methotrexate treatment. *Arthritis reum* 1989;32:770-775.
 64. Sbeity ZH, Baydoun L, Schidt S, Loeffler KU. Visual field changes in methotrexate therapy. Case report and review of the literature. *J Med Liban* 2006;54:164-167.
 65. LeMense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with lower dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:258-260.
 66. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respr J* 2000;15:373-381.
 67. Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:723-730.
 68. Ikuni N, Iwami S, Kasai S, Tokuda H. Noncardiogenic pulmonary edema in low-dose oral methotrexate therapy. *Internal Medicine* 2004;43:846-851.
 69. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:356-364.
 70. Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology* 2002;41:262-267.
 71. Cottin V, Tébib J, Massonnet B, Souquet OJ, Bernard JP. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 1996;109:933-938.
 72. Belin V, Tebib J, Vignon E. Cytomegalovirus infection in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2003;70:303-306.
 73. Roy V, Hammerschmidt DE. Disseminated histoplasmosis following prolonged low-dose methotrexate therapy. *AM J Hematol* 2000;63:59-60.
 74. Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:888-889.
 75. Binymin K, Cooper RG. Late reactivation of spinal

- tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:341-342.
76. Kawabe Y, Eguchi K, Tsuboi M et al. Untoward effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ryuacho* 1996;36:514-521
 77. Takayanagi N, Tsuchiya Y, Tokunaga D et al. Pulmonary infections in patients with rheumatoid arthritis. *Nihon Koryu Gakkai Zasshi*. 2007;45:465-473.
 78. 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;60:214-217.
 79. Perhala RS, Wilke WS, Clugh JD, Segal AM. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1991;34:146-152.
 80. Murata K, Yasuda T, Ito H, Yoshida M, Shimizu M, Nakamura T. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Mod Rheumatol* 2006;16:14-19.
 81. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. The place of methotrexate perioperatively in elective orthopedic surgeries in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:1217-1220.
 82. Rheumatoid Arthritis Study Group of the Portuguese Society of Rheumatology. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis - December 2007 update. *Acta Reumatol Port* 2007;32:363-366.
 83. Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM* 1999;92:551-563.
 84. Abe K, Mitsuka T, Kanamori S, Yamashita K, Yamaoka A. Gynecomastia associated with low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:511-513.
 85. French AE, Koren G. Effect of methotrexate on male fertility. *Can Fam Physician* 2003;49:577-578.
 86. Kremer JM, Petrillo GF, Hamilton RA. Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy. *J Rheumatology* 1995;22:38-40.
 87. 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;57:110-113.
 88. Izzedine H, Launay-Vacher V, Karie S, Caramella C, de Person F, Deray G. Is low-dose methotrexate nephrotoxic? Case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2005;64:315-319.
 89. Jardine DL, Colls BM. Hodgkin's disease following methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *N Z Med J* 2002;115:293-294.
 90. Baird RD, van Zyl-Smit RN, Dilke T, Scott SE, Rassam SM. Spontaneous remission of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma following withdrawal of methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis: case report and review of the literature. *Br J Haematol* 2002;118:567-568.
 91. Dubin Kerr L, Troy K, Isola L. Temporal association between the use of methotrexate and development of leukemia in 2 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:2356-2358.
 92. Thonhofer R, Gaugg M, Kriessmayr M, Neumann HJ, Erlacher L. Spontaneous remission of marginal zone B cell lymphoma in a patient with seropositive rheumatoid arthritis after discontinuation of infliximab-methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1098-1099.
 93. Preston SJ, Diamond T, Scott A, Laurent MR. Methotrexate osteopathy in rheumatic disease. *Annals Rheumatic Diseases* 1993;52:582-585.
 94. Stevens H, Jacobs JW, Van Rijk PP, De Klerck JM. Methotrexate osteopathy demonstrated by Technetium-99m HDP bone scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2001;26:389-391.
 95. Alonso-Bartolome P, Martinez-Taboada VM, Canga A, Blanco R. Medial tibial stress syndrome due to methotrexate osteopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:832-833.
 96. Bologna C, Edno L, Anaya JM et al. Methotrexate concentrations in synovial membrane and trabecular and cortical bone in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1994;37:1770-1773.
 97. May KB, West SG, MacDermott MT, Huffer WE. The effect of low-dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis Rheum* 1994;37:201-206.
 98. Cegieła U, Liwiński L, Kaczmarczyk-Sedlak I, Folwarczna J. *Pharmacol Rep* 2005;57:504-514.
 99. Minaur NJ, Jaffeis C, Bhalla AK, Beresford JN. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. I. In vitro effects on cells of the osteoblast lineage. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:735-740.
 100. Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, Compston JE, Beresford JN, Bhalla AK. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:741-749.
 101. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1489-1494.
 102. Patel S, Patel G, Johnson D, Ogunremi L, Barron J. Effect of low dose weekly methotrexate on bone mineral density and bone turnover. *Ann Rheum Dis* 2003;62:186-187.
 103. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol* 2001;28:2395-2399.
 104. Di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L et al. Effect of

- low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol* 2004;31:1305-1309.
105. Rozin AP. Is methotrexate osteopathy a form of bone idiosyncrasy? *Ann Rheum Dis* 2003;62:1123; author reply 1124.
 106. Halla JT, Hardin JG. Underrecognized postdosing reactions to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Reumatology* 1994;21:1224-1226.
 107. Pham T, Gossec L, Constantin A et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006;73:379-387.
 108. Boers GH. Mild hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of arterial vascular disease. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:291-295.
 109. El Bouchti I, Sordet C, Kuntz JL, Sibilia J. Severe atherosclerosis in rheumatoid arthritis and hyperhomocysteinemia: is there a link? *Joint Bone Spine* 2008;75:499-501.
 110. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Fasting plasma homocysteine as a sensitive parameter of antifolate effect: a study of psoriasis patients receiving low-dose methotrexate treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:510-520.
 111. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA et al, QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R30.
 112. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geboreck P. Influence of methotrexate, THF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:106-111.
 113. Brezinschek HP, Hofstaetter T, Leeb BF, Haindl P, Graninger WB. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor alpha therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:295-299.
 114. Kasapçopur O, Cullu F, Kamburo_lu-Goksel A et al. Hepatitis B Vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1128-1130.
 115. Fernández-Espartero MC, Rodríguez M, de la Mata J. Methotrexate-induced nephrogenic diabetes insipidus: first case report. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:233-234.
 116. Van der Meer A, Wulffraat NM, Prakken BJ, Gijsbers B, Rademaker CM, Sinnema G. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:480-485.
 117. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121:833-841.
 118. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1998;15:36-43.
 119. van Ede AE, Laan RFJM, Blom HJ et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002;41:658-665.
 120. Hoekstra M, Haagsma CJ, Doelman CJ, van de Laar MA. Intermittent rises in plasma homocysteine in patients with rheumatoid arthritis treated with higher dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2005;64:141-143.
 121. Shahin AA, Ismail MM, Saleh AM, Moustafa HA, Aboul-Ella AA, Gabr HM. Protective effect of folinic acid on low-dose methotrexate genotoxicity. *Z Rheumatol* 2001;60:63-68.
 122. Joyce DA, Will RK, Hoffman DM, Laing B, Blackburn SJ. Exacerbation of rheumatoid arthritis in patients treated with methotrexate after administration of folinic acid. *Ann Rheum Dis* 1991;50:913-914.
 123. Kremer JM. Methotrexate pharmacogenomics. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1121-1123.
 124. Weisman MH, Furst DE, Park GS et al. Risk genotypes in folate-dependent enzymes and their association with methotrexate-related side effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:607-612.
 125. Bohanec Grabar P, Logar D, Lestan B, Dol_an V. Genetic determinants of methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients: a study of polymorphisms affecting methotrexate transport and folate metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1057-1068.
 126. Yang CP, Kuo MC, Guh JY, Chen HC. Pancytopenia after low dose methotrexate therapy in a hemodialysis patient: case report and review of literature. *En Fail* 2006;28:95-97.
 127. Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al. American College of Rheumatology 2008. Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-784.
 128. Visser K, Katchamart W, Loza E 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* 2008 [Epub ahead of print].
 129. Canhao H, Santos MJ, Costa L, Bogas M, Mourao AF, Machado P, Fonseca JE, Silva JAP. Recomendações portuguesas para utilização de metotrexato no tratamento de doenças reumáticas. *Acta Reumatol Port* 2009;78-95.