

RECOMENDAÇÕES PORTUGUESAS PARA UTILIZAÇÃO DE METOTREXATO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS REUMÁTICAS

Helena Canhão,^{**} Maria José Santos,^{***} Lúcia Costa,^{***} Mónica Bogas,^{***}
Ana Filipa Mourão,^{****} Pedro Machado,^{****} João Eurico Fonseca,^{**} José António Pereira Silva,^{****}
Ana Cordeiro, Ana Maria Rodrigues, Ana Sofia Ribeiro, António Vilar Almeida, Augusto Faustino,
Catarina Resende, Cátia Duarte, Cristina Catita, Dina Medeiros, Fátima Godinho, Fernando Alverenga Santos,
Fernando Pimentel Santos, Filipe Brandão, Graça Sequeira Munoz, Herberto Jesus, Jaime Branco, João Ramos,
Jorge Garcia, Jorge Silva, José Alberto P. Silva, José António Costa, José António Melo Gomes, José Vaz Patto,
Luís Inês, Margarida Coutinho, Margarida Cruz, Maria da Conceição Silva, Maria José Correia, Mário Bexiga,
Maura Couto, Miguel Bernardes, Miguel Sousa, Patricia Nero, Patricia Pinto, Paula Araújo, Rui André Santos,
Rui Leitão Silva, Sandra Falcão, Sandra Garcês, Teresa Bravo, Viviana Tavares, Walter Castelão

Resumo

Objectivos: Elaborar recomendações nacionais, baseadas na evidência, para a utilização na prática clínica do metotrexato (MTX) na terapêutica das doenças reumáticas.

Métodos: O projecto nacional estava integrado na iniciativa multinacional 3E (*Evidence, Expertise, Exchange*) 2007-2008 que envolveu 751 reumatologistas de 17 países. Neste contexto foram seleccionadas, através de discussão e votação pelo método *Delphi*, 10 questões consideradas relevantes para o uso do MTX na prática clínica e o grupo português formulou 3 questões adicionais. Foi efectuada uma pesquisa sistematizada da literatura na *Medline, Embase, Cochrane Library* e nos resumos dos congressos EULAR e ACR 2005-2007. Os artigos seleccionados para cada questão foram revistos de forma detalhada e a evidência atribuída de acordo com a classificação *Oxford Levels of Evidence*. Cada

país participante promoveu reuniões com peritos locais para elaboração de recomendações nacionais. Em Portugal, a reunião teve lugar em Óbidos a 15 e 16 de Fevereiro de 2008. Participaram 50 reumatologistas portugueses e, após sessões para apresentação da revisão sistematizada da literatura, discussão em grupos de trabalho e votação pelo método *Delphi*, foram elaboradas as recomendações nacionais. Foi também avaliado o nível de concordância e o potencial impacto das recomendações na prática clínica.

Resultados: As 13 recomendações nacionais para o uso do MTX nas doenças reumáticas (incidindo maioritariamente na artrite reumatóide (AR)) abordam: avaliação pré-terapêutica, dose óptima e via de administração, uso do ácido fólico, monitorização de efeitos secundários, atitude perante hepatotoxicidade, segurança a longo prazo, mono *versus* terapêutica combinada, atitude no período peri-operatório, durante infecções intercorrentes, antes/durante a gravidez e após obtenção da remissão clínica da AR, rastreio e tratamento da tuberculose e papel do MTX como poupador de corticosteróides nas doenças reumáticas.

Conclusão: Apresentamos as recomendações nacionais para a utilização do MTX na terapêutica das doenças reumáticas com aplicação na prática clínica, baseadas na evidência e integrando a experiência dos reumatologistas portugueses. As recomendações portuguesas apresentam algumas diferenças e especificidades quando comparadas com

*Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria, Lisboa;

**Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa;

***Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta, Almada;

****Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar Alto Minho, Ponte de Lima

*****Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Hospital Egas Moniz, Lisboa

*****Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra

as internacionais recentemente publicadas e elaboradas no âmbito da mesma iniciativa.

Palavras-Chave: Metotrexato; Artrite Reumatóide; Doenças Reumáticas; Recomendações; Portugal.

Abstract

Objectives: To develop Portuguese evidence-based recommendations for the use of methotrexate (MTX) in daily clinical practice in rheumatic disorders.

Methods: The Portuguese project was integrated in the multinational 3E Initiative (Evidence, Expertise, Exchange) 2007-2008 where a total of 751 rheumatologists from 17 countries have participated. Ten clinical questions concerning the use of MTX in rheumatic diseases were formulated and the Portuguese group added three more questions. A systematic literature search in Medline, Embase, Cochrane Library and 2005-2007 ACR/EULAR meeting abstracts was conducted. Selected articles were systematically reviewed and the evidence was appraised according to the Oxford Levels of Evidence. In Portugal, a national meeting was held in Obidos on February 15th and 16th, 2008, involving 50 rheumatologists who discussed and voted by Dephi method the recommendations. Finally, the agreement among the rheumatologists and the potential impact on their clinical practice was assessed.

Results: Thirteen national key recommendations on the use of MTX were formulated: work-up before starting MTX, optimal dosage and route of administration, use of folic acid, monitoring, management of hepatotoxicity, long-term safety, mono versus combination therapy, management in the peri-operative period, during infections, before/during pregnancy and after clinical remission, screening and treatment of tuberculosis and the role of MTX as a steroid-sparing agent in rheumatic diseases.

Discussion: The Portuguese recommendations for the use of MTX in daily clinical practice were developed, which are evidence-based and supported by a panel of 50 rheumatologists, enhancing their validity and practical use. This project was integrated in a multinational initiative that led to the recent publication of ten multinational recommendations which differ from ours in some specific aspects.

Keywords: Methotrexate; Rheumatoid Arthritis; Rheumatic Diseases; Guidelines; Portugal.

Introdução

O metotrexato (MTX) é o fármaco modificador de doença (DMARD – *disease modifying anti-rheumatic drug*) de primeira escolha e o mais frequentemente utilizado na terapêutica da artrite reumatóide (AR). É também muito prescrito no tratamento de outras doenças reumáticas sistémicas.^{1,2} Apesar do seu uso generalizado e de mais de duas décadas de experiência na prática clínica da Reumatologia, observa-se uma grande variabilidade na prescrição do MTX entre reumatologistas, incluindo por exemplo dose, suplementação com ácido fólico e monitorização da terapêutica.^{3,4} Outros aspectos ainda, como a utilização mais adequada do MTX nalgumas situações clínicas específicas, tais como no período peri-operatório e na gravidez, estão mal documentados e não são abordados nas recomendações existentes.⁵

A iniciativa 3E (*Evidence, Expertise, Exchange*) em Reumatologia consiste num projecto multinacional que tem como objectivo promover a medicina baseada na evidência formulando recomendações detalhadas dirigidas para problemas clínicos.⁶ Ao contrário das Recomendações que são desenvolvidas por um pequeno painel de especialistas, o projecto 3E envolve um vasto grupo internacional de reumatologistas clínicos. Esta iniciativa pretende ainda promover a epidemiologia aplicada, divulgando e aplicando uma metodologia de investigação através da revisão sistematizada da literatura.⁷

O objectivo da iniciativa 3E de 2007-2008 foi elaborar recomendações práticas para a utilização do MTX no tratamento das doenças reumáticas, integrando a evidência gerada pela revisão sistematizada da literatura com a opinião de um largo painel de peritos internacionais. As 10 recomendações que resultaram do trabalho multinacional foram publicadas recentemente.⁸ Mas o mesmo trabalho foi efectuado localmente e além das 10 questões que serviram de base a essas recomendações, o grupo português considerou pertinente, no contexto nacional, colocar 3 questões adicionais.⁹ Neste trabalho apresentamos as 13 recomendações que resultaram das reuniões de consenso entre os reumatologistas portugueses. As 10 primeiras são semelhantes às internacionais, ainda que contenham aspectos específicos considerados relevantes no âmbito português, as 3 últimas são estritamente nacionais.

Material e Métodos

A iniciativa multinacional 3E 2007-2008 foi coordenada por Maxime Dougados com o apoio de 3 orientadores (Désirée van der Heijde, Claire Bombardier e Loreto Carmona) e 6 internos de Reumatologia que efectuaram a pesquisa bibliográfica das 10 questões internacionais.⁸ No total, participaram activamente no projecto 751 reumatologistas de 17 países.

Na primeira reunião multinacional em Março de 2007, onde se reuniram 87 reumatologistas dos 17 países, cada país propôs 10 questões, que depois foram analisadas e votadas pelo método *Delphi*, tendo sido por fim seleccionadas as 10 questões clínicas consideradas mais relevantes. Na AR, os aspectos incluídos foram: avaliação pré-terapêutica, dose óptima e via de administração, uso de ácido fólico, monitorização, hepatotoxicidade (também para a artrite psoriática (AP)), segurança a longo prazo (superior a 2 anos), monoterapia *versus* terapêutica combinada, utilização no período peri-operatório, atitude antes/durante a gravidez e uso do MTX como agente poupador de corticosteróides noutras doenças reumáticas sistémicas. As 3 questões portuguesas adicionais abordaram o manejo do MTX após remissão clínica da AR, a terapêutica com MTX em situações infecciosas intercorrentes e o rastreio e tratamento da tuberculose em doentes medicados com MTX. Portugal foi representado por 5 reumatologistas (HC, MJS, LC, JEF, JAPS). A revisão sistemática da literatura das questões nacionais foi efectuada por 3 internos (MB, AFM e PM).

Os internos internacionais e nacionais efectuaram a revisão sistematizada da literatura, seguindo as recomendações actualizadas da *Cochrane Collaboration*.⁷ Cada uma das questões clínicas sofreu *rephrasing* de acordo com o método PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*). A população foi definida como adultos com AR, AP ou outra doença reumática; as intervenções, comparações e resultados foram definidos de acordo com cada questão.¹⁰ As estratégias de pesquisa e busca foram desenvolvidas, quer internacionalmente, quer localmente, em colaboração com bibliotecários experientes e incluíram termos para MTX, AR e palavras-chave específicas, sem restrição de língua. Posteriormente foram pesquisados sistematicamente *abstracts* de artigos na *Medline*, *Embase* e *Cochrane Library* publicados até Setembro de 2007 e resumos dos congressos EULAR e ACR de

2005 a 2007. Algumas referências adicionais foram obtidas por pesquisa manual.

A selecção dos artigos foi efectuada aplicando os critérios de inclusão e de exclusão previamente definidos para cada uma das questões e a sua qualidade metodológica foi classificada de acordo com os Níveis de Evidência do *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.¹¹

Para cada questão, foram extraídos os dados relevantes e foram aplicados os testes estatísticos adequados, incluindo *effect size* (ES), *hazard ratios* (HR) e taxas de mortalidade standardizadas (SMR) com intervalos de confiança (CI) de 95%. Quando possível efectuaram-se meta-análises aplicando o *RevMan* 4.2.10 e calculando *odds ratios* (OR) com efeitos fixos e o risco relativo (RR) com um modelo de efeitos aleatorizado.

Após recolha da informação da literatura, foram organizadas, em cada país, reuniões para apresentação dos dados, sessões de discussão com pequenos grupos, elaboração das recomendações e, finalmente, votação pelo método *Delphi* da versão final das recomendações nacionais. A reunião portuguesa decorreu a 15 e 16 de Fevereiro de 2008 em Óbidos e participaram 50 reumatologistas nacionais.

Internacionalmente, decorreu em Março de 2008 a última reunião dos comités nacionais com a participação de 94 reumatologistas dos 17 países participantes. O objectivo foi avaliar, trabalhar e fundir as recomendações nacionais, votar através do método *Delphi* e obter a versão final das 10 recomendações internacionais, a qual foi recentemente publicada.⁸

Nesta reunião e na reunião de Óbidos de elaboração, respectivamente, da versão final das 10 recomendações internacionais e das 13 recomendações nacionais, foram determinados o grau da recomendação de acordo com a escala *Oxford Levels of Evidence* e ainda o «Nível de concordância» de acordo com uma escala visual analógica (1=discordo em absoluto até 10=concordo totalmente).¹² O potencial impacto das recomendações na prática clínica dos participantes foi também avaliado numa escala de 1 a 10 e expressa em percentagem.

As recomendações portuguesas foram apresentadas por LC numa mesa redonda do Congresso Português de Reumatologia, em Abril de 2008 e divulgadas através de um *booklet* distribuído conjuntamente com o terceiro número de 2008 da Acta Reumatológica Portuguesa.

Neste artigo publicam-se as 13 recomendações

nacionais para a utilização do MTX no tratamento de doenças reumáticas.

Resultados

Foram identificadas um total de 18.841 referências bibliográficas. Após selecção, pelo título ou pelo resumo, foram revistos de forma sistematizada 317 artigos (Tabela I).

As 13 recomendações nacionais estão listadas na Tabela II, com o nível de evidência e o grau de recomendação respectivo. O nível médio de concordância entre os reumatologistas portugueses foi de 7,7 (5,9 a 8,6). A avaliação do impacto potencial das recomendações na modificação da prática clínica é apresentada na Figura 1.

Questão 1: Antes de iniciar a terapêutica com MTX, qual o protocolo a aplicar (comorbilidades, avaliação social, dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos) de modo a obter uma caracterização basal e a excluir eventuais contra-indicações para a utilização do MTX?

Recomendação 1: Antes do início do MTX deve ser pedido hemograma, transaminases, fosfatase alcalina, gama-glutamil transpeptidase, albumina, clearance da creatinina, diagnóstico imunológico

Tabela I. Resultados da pesquisa sistematizada da literatura para cada recomendação

Recomendação (Número e tema)	Referências detectadas na pesquisa sistematizada da literatura (n)	Artigos incluídos na revisão sistematizada da literatura (n)
1. Avaliação pré-MTX	1.214	52
2. Dose e via admin.	1.748	50
3. Ácido fólico	334	9
4. Monitorização	857	23
5. Hepatotoxicidade	426	46
6. Segurança longo prazo	2.449	88
7. Mono vs associação	6.958	20
8. Poupador corticóides	527	6
9. Peri-operatório	303	4
10. Gravidez	2.163	6
11. Remissão	791	1
12. Infecções	825	11
13. Tuberculose	246	1
Total	18.841	317

da gravidez (DIG), serologia para vírus da hepatite B, serologia para vírus da hepatite C, serologia para vírus da imunodeficiência humana e Radiografia do tórax.

Deverá ser investigada a presença de insuficiência renal crónica clinicamente significativa, doença hepática crónica, fibrose pulmonar, doença hematológica clinicamente significativa, infecção activa, neoplasia sob terapêutica, consumo de álcool superior a uma unidade por dia e incapacidade do doente para compreender os efeitos secundários da terapêutica.

A evidência que apoiou a elaboração desta recomendação foi extrapolada de dados sobre factores de risco associados a toxicidade grave com MTX. Estes dados sugerem que *clearance* de creatinina inferior a 79 ml/min aumenta a toxicidade (pulmonar) grave com o MTX e que a hipoalbuminemia está associada a trombocitopenia induzida pelo MTX e a toxicidade hepática e pulmonar.¹⁵⁻¹⁷ Por outro lado, alterações radiológicas pulmonares, mas não nos testes de função respiratória, são preditivas do desenvolvimento de pneumonite induzida pelo MTX.¹⁸⁻²⁰ Outros subgrupos, que estão em risco de exacerbação de doença hepática com o MTX são doentes obesos, diabéticos e doentes com

hepatite alcoólica ou viral.²¹⁻²⁵ As evidências dos estudos observacionais foram combinadas com a opinião dos peritos e com as contra-indicações para o uso do MTX nos ensaios clínicos aleatorizados e controlados (RCTs) efectuados nos últimos 15 anos: doença renal significativa, doenças hepáticas, leucopenia inferior a $3,0 \times 10^9/L$, trombocitopenia inferior a $100 \times 10^9/L$, idade superior a 70 anos, neoplasias, gravidez ou contracepção inadequada, história de álcool ou toxicodependência, infecção aguda ou crónica e doença pulmonar. Nível de evidência da recomendação – 5. Grau da recomendação – D. Grau de concordância – 64%.

Questão 2: Qual a melhor estratégia em relação à dose e via de administração do MTX em doentes com AR para otimizar uma rápida e precoce resposta clínica e radiológica, minimizando a toxicidade?

Recomendação 2: Recomenda-se ini-

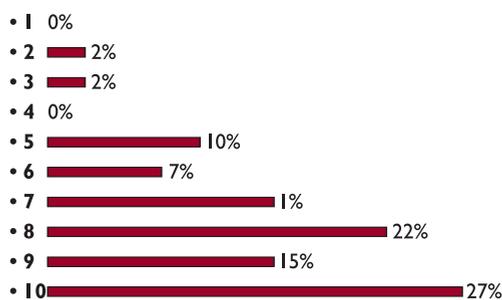
Tabela II. Recomendações nacionais para a utilização de metotrexato na terapêutica de doenças reumáticas

Recomendação	Nível de Evidência	Grau da Recomendação	Concordância (0-10)
1. Antes do início do metotrexato (MTX) deve ser pedido hemograma, transaminases, fosfatase alcalina, gama-glutamil transpeptidase, albumina, <i>clearance</i> da creatinina, diagnóstico imunológico da gravidez (DIG), serologia para vírus da hepatite B, serologia para vírus da hepatite C, serologia para vírus da imunodeficiência humana e Radiografia do tórax. Deverá ser investigada a presença de insuficiência renal crónica clinicamente significativa, doença hepática crónica, fibrose pulmonar, doença hematológica clinicamente significativa, infecção activa, neoplasia sob terapêutica, consumo de álcool superior a uma unidade por dia e incapacidade do doente para compreender os efeitos secundários da terapêutica.	5	D	6,4
2. Recomenda-se iniciar o tratamento com dose oral de MTX igual ou superior a 10mg/semana e aumentar 5mg/mês, até 25mg, tendo em conta o peso corporal. Se ocorrer intolerância gastrointestinal (GI) mudar para via parentérica.	5	D	8,3
3. Recomenda-se a utilização do ácido fólico em dose semanal superior a 5mg (dose máxima de 35 mg/semana) em doentes com artrite reumatóide (AR) medicados com MTX, para redução da toxicidade GI e hepática. Não existem dados que permitam formular recomendação relativa ao intervalo entre as tomas de ácido fólico e MTX. O ácido fólico em baixas doses pode ser útil para redução da toxicidade GI e hepática, mas o seu uso em altas doses não é recomendado.	1b	A	5,9
4. Recomenda-se dosear mensalmente, nos primeiros 3 meses, transaminases, hemograma completo e creatinina sérica. A partir daí, cada 3-4 meses, se estável. A anamnese e o exame físico devem ser efectuados em cada visita.	5	D	7,6
5. O MTX deve ser suspenso transitariamente ou reduzida a dose quando em 3 determinações consecutivas mensais as transaminases permanecerem elevadas (superior a 2 vezes o limite superior do normal (LSN)). Devem ser excluídas outras causas de elevação de transaminases. O MTX pode ser reintroduzido após a normalização das transaminases. O MTX deve ser definitivamente interrompido se ocorrer um quadro de hepatite clínica após exclusão de outras causas ou quando as transaminases se mantêm persistentemente elevadas apesar da suspensão do MTX. Deve ser considerada a realização de biopsia hepática para diagnóstico etiológico da persistência da elevação das transaminases.	2a	B	7,7
6. A terapêutica a longo prazo com MTX parece ser segura do ponto de vista cardiovascular e infeccioso, apesar de necessidade de monitorização periódica e regular (sobretudo efeitos GI e hepáticos). Não há dados que permitam emitir recomendações ou alertas sobre a sua segurança relativamente a linfomas e neoplasias sólidas.	2b	B	8,6
7. Algumas associações de DMARDs são mais eficazes do que o MTX em monoterapia no tratamento da AR. A possibilidade de efeitos secundários poderá ser superior com as associações de DMARDs.	1b	A	7,5

continua na página seguinte

Tabela II. Recomendações nacionais para a utilização de metotrexato na terapêutica de doenças reumáticas (continuação)

Recomendação	Nível de Evidência	Grau da Recomendação	Concordância (0-10)
8. O MTX é eficaz como poupador de corticóides na arterite temporal de células gigantes, polimialgia reumática, lúpus eritematoso sistémico e dermatomiosite juvenil.	1b	A	8,3
9. Nos doentes com AR controlada e submetidos a cirurgia ortopédica, a dose de MTX pode ser mantida no período peri-operatório. A suspensão do MTX pode conduzir a uma exacerbação da AR. Face à inexistência de dados, não se faz recomendação para outro tipo de cirurgias.	2b	B	7,6
10. Recomenda-se a suspensão de MTX pelo menos 3 meses antes da concepção (homens e mulheres), durante a gravidez e o aleitamento. Caso ocorra gravidez em mulher exposta a MTX, há um possível aumento do risco de malformações.	5	D	7,3
11. Em doentes em remissão há pelo menos 1-2 anos, poder-se-á tentar a redução gradual para a dose mínima eficaz, mantendo vigilância clínica e radiológica. Não existem dados que suportem a suspensão do MTX em doentes em remissão clínica.	5	D	8
12. Em caso de infecção grave ou infecção oportunista deve-se suspender o MTX. Em caso de infecção da comunidade sem critérios de gravidade não há evidência que a suspensão do MTX seja vantajosa.	4	C	8,6
13. O rastreio da tuberculose (TB) em doentes medicados com MTX deve ser baseado na história clínica, Rx tórax e prova tuberculínica. O tratamento da TB deve ser efectuado de acordo com as recomendações para a população geral.	5	D	8,2

Qual o impacto destas recomendações na modificação da sua prática clínica?**Figura 1.** Classificação do impacto das recomendações na modificação da prática clínica dos reumatologistas participantes (expressa em percentagem numa escala de 1 (sem importância) até 10 (extremamente importante)).

ciar o tratamento com dose oral de MTX igual ou superior a 10mg/semana e aumentar 5mg/mês, até

25mg, tendo em conta o peso corporal. Se ocorrer intolerância gastrointestinal (GI) mudar para via parentérica.

Três RCTs compararam directamente doses diferentes de MTX oral e demonstraram um efeito dose-dependente na eficácia e na toxicidade.²⁶⁻²⁸

Uma dose inicial de 25mg/semana *versus* 15mg/semana foi mais eficaz, mas com tendência para maior toxicidade GI.²⁷ Iniciar com doses de 12,5 a 20mg/semana, por oposição a iniciar a terapêutica com doses de 5 a 10mg/semana, resultou em maior eficácia sem registo de maior toxicidade.²⁶

Um aumento rápido na dose de 5mg/mês até 25-30mg/semana foi mais eficaz mas também causou mais efeitos adversos do que uma subida lenta da dose de 5mg em cada 3 meses.²⁸

Em relação à via de administração, estudos retrospectivos sugeriram maior eficácia e menor toxicidade GI com a administração parentérica por

comparação à oral,²⁹⁻³⁰ facto que pode ser explicado pela maior biodisponibilidade da forma parentérica.³¹⁻³² O único RCT que comparou a administração de 15mg/semana de MTX subcutâneo com oral, mostrou maior eficácia clínica mas também maior frequência de interrupção por toxicidade com o MTX subcutâneo, em doentes com AR inicial MTX-naïve.³³ Por outro lado, em doentes com AR refractários à terapêutica com MTX na dose de 15 a 20mg/semana associado a outro DMARD, nem a alteração para 15mg/semana intramuscular, nem o aumento posterior da dose, resultaram em aumento da eficácia.³⁴

Nível de evidência da recomendação – 5.

Grau da recomendação – D.

Grau de concordância – 83%.

Questão 3: A suplementação com ácido fólico ou folínico é útil na diminuição da toxicidade do MTX, sem alterar a sua eficácia terapêutica? Se sim, qual o regime mais eficaz?

Recomendação 3: Recomenda-se a utilização do ácido fólico em dose semanal superior a 5mg (dose máxima de 35 mg/semana) em doentes com AR medicados com MTX, para redução da toxicidade GI e hepática.

Não existem dados que permitam formular recomendação relativa ao intervalo entre as tomas de ácido fólico e MTX.

O ácido folínico em baixas doses pode ser útil para redução da toxicidade GI e hepática, mas o seu uso em altas doses não é recomendado.

Uma meta-análise de nove estudos que incluiu 788 doentes com AR sugeriu que a suplementação com ácido fólico reduzia a toxicidade GI e hepática do MTX, sem diminuir a sua eficácia.³⁵

Quatro estudos utilizaram o ácido fólico na dose superior a 5mg/semana (doses de ácido fólico entre 7 e 35mg/semana) e mostraram uma redução significativa do risco de efeitos adversos GI (OR 0,42 [0,21-0,85]),³⁹ ao contrário do único estudo em que foi usado o ácido fólico na dose de 5mg/semana e que não mostrou diferenças significativas.³⁸ No entanto, após análise mais detalhada, registou-se uma protecção significativa apenas nos dois estudos em que o MTX era usado em doses inferiores a 10mg/semana (OR=0,21 [0,07-0,69]),^{37,38} mas a protecção não atingiu níveis estatisticamente significativos nos dois estudos com maior número de doentes e com o MTX prescrito em doses de 14 a 18mg/semana (OR=0,61 [0,25-1,48]).^{36,39}

Nos dois estudos em que a hepatotoxicidade foi avaliada, o ácido fólico na dose de 1mg/dia apresentou um efeito protector significativo (OR=0,17 [0,09-0,32]), independentemente da dose de MTX.^{36,37}

O ácido folínico diminuiu significativamente os efeitos adversos GI e hepáticos (respectivamente OR=0,39 [0,2-0,76] e OR=0,16 [0,09-0,29]) mas apenas quando foram utilizadas doses iguais ou inferiores a 5mg/semana.^{36,40-42} Adicionalmente, o ácido folínico em dose superior a 5mg/semana associou-se a um aumento significativo do número de articulações dolorosas e tumefactas (OR=6,27 [1,64-10,90] OR=5,3 [0,03-10,58] respectivamente), enquanto o ácido folínico em baixas doses (iguais ou inferiores a 5mg/semana) não influenciou a actividade da doença.^{40,43,44}

Nível de evidência da recomendação – 1b.

Grau da recomendação – A.

Grau de concordância – 59%.

Questão 4: Qual a melhor monitorização de segurança (clínica, laboratorial, radiológica) em doentes sob MTX? Com que intervalo de tempo?

Recomendação 4: Recomenda-se dosear mensalmente, nos primeiros 3 meses, transaminases, hemograma completo e creatinina sérica. A partir daí cada 3-4 meses, se estável.

A anamnese e o exame físico devem ser efectuados em cada visita.

Foi demonstrado nalguns estudos que a média e a percentagem de elevação da transaminase glutâmica oxalacética (TGO ou AST) se correlacionavam com a gravidade das alterações histológicas na doença hepática em doentes com AR.^{16,45-48} As recomendações do ACR de 1994 para monitorização da toxicidade hepática referem 80% de sensibilidade e 82% de especificidade para detecção de fibrose/cirrose com análises de AST seriadas alteradas, com menos custos e complicações, quando comparado com a realização de biopsia hepática.^{49,50} Um estudo sugeriu que a determinação apenas da transaminase glutâmica pirúvica (TGP ou ALT) poderia detectar 90% das alterações observadas combinando os dois testes (AST e ALT).⁵¹ Pelo contrário, a fosfatase alcalina parece apresentar falsos positivos na monitorização da hepatotoxicidade.⁴⁹

Além das transaminases, a função renal deve ser monitorizada, pois a sua degradação associa-se a aumento da toxicidade (pulmonar) e a contagem dos leucocitos é importante para monitorizar a to-

xicidade hematológica.^{13,52}

Dispomos de menos evidências sobre a frequência mais adequada para a monitorização. Dois estudos observacionais mostraram que o intervalo mais apropriado para detectar alterações das enzimas hepáticas era de 30 a 60 dias e observava-se uma diminuição da frequência das alterações das enzimas hepáticas nos primeiros meses de terapêutica com o MTX.^{49,53} As recomendações do ACR de 1996 sugerem uma monitorização cada 1 a 3 meses, com uma maior frequência inicial, quando se institui a terapêutica.⁵⁴

Nível de evidência da recomendação – 5.

Grau da recomendação – D.

Grau de concordância – 76%.

Questão 5: Quais são as indicações para suspender transitoriamente (pausa), suspender definitivamente (interrupção) ou reiniciar a terapêutica com MTX em caso de alteração das provas hepáticas e em que circunstâncias está indicada a realização de biopsia hepática?

Recomendação 5: O MTX deve ser suspenso transitoriamente ou reduzida a dose quando em 3 determinações consecutivas mensais as transaminases permanecerem elevadas (superior a 2 vezes o limite superior do normal (LSN)). Devem ser excluídas outras causas de elevação de transaminases.

O MTX pode ser reintroduzido após a normalização das transaminases.

O MTX deve ser definitivamente interrompido se ocorrer um quadro de hepatite clínica após exclusão de outras causas ou quando as transaminases se mantêm persistentemente elevadas apesar da suspensão do MTX.

Deve ser considerada a realização de biopsia hepática para diagnóstico etiológico de persistência da elevação das transaminases.

Dados agrupados de 2.062 doentes reumatóides com duração média de tratamento com MTX de 3,3 anos mostraram uma incidência cumulativa de alterações da ALT/AST em 48,9% dos casos acima do limite superior do normal (LSN) e em 16,8% 2 a 3 vezes o LSN.⁵⁵ A terapêutica com MTX foi frequentemente mantida sem qualquer ajuste na dose, mas a disponibilidade de dados sobre a frequência de normalização «espontânea» das transaminases é insuficiente. A percentagem cumulativa de fibrose ligeira e grave e de cirrose em 1.113 doentes com AR após um tempo médio de 4,1 anos sob terapêutica com MTX foi de 15,3%, 1,3% e

0,5%, respectivamente. No entanto, a análise de biopsias efectuadas antes do início da terapêutica com MTX mostrou uma prevalência de 9,1% de fibrose ligeira e de 0,3% de cirrose.⁵⁵

Na AP, detectou-se uma maior frequência de elevação das enzimas hepáticas e fibrose/cirrose, mas a evidência é muito limitada.^{23,56-59}

Na AR as evidências sugerem que a elevação das enzimas hepáticas é frequente, mas muitas vezes transitória, que há múltiplos achados associados a alterações nas biopsias e que a fibrose/cirrose induzida pelo MTX é rara.

Os peritos destacaram a importância de excluir outros factores causais, como os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), obesidade e álcool. Sugeriram ainda a referência a consulta de Hepatologia e também a realização de outras técnicas complementares de diagnóstico, para além de ponderar a biopsia hepática, em caso de persistência da elevação das transaminases, apesar da suspensão do MTX.

Nível de evidência da recomendação – 2a.

Grau da recomendação – B.

Grau de concordância – 77%.

Questão 6: Qual a segurança da terapêutica com MTX a longo prazo, nomeadamente cardiovascular, hepática, neoplasias e infecções?

Recomendação 6: A terapêutica a longo prazo com MTX parece ser segura do ponto de vista cardiovascular e infeccioso, apesar de necessidade de monitorização periódica e regular (sobretudo efeitos GI e hepáticos).

Não há dados que permitam emitir recomendações ou alertas sobre a sua segurança relativamente a linfomas e neoplasias sólidas.

Os doentes com AR apresentam um aumento da taxa de mortalidade quando comparados com a população geral (SMR=1,9 [1,3-28]).⁶⁰ No entanto, os doentes reumatóides sob terapêutica com MTX, quando comparados a doentes com AR sem terapêutica com MTX, apresentaram uma taxa de mortalidade inferior (23/1.000 versus 26,7/1.000 doentes-ano) e mortalidade cardiovascular mais baixa (HR=0,3 [0,2-0,7]), conforme demonstrado num grande estudo prospectivo com a duração de 6 anos.⁶¹ Adicionalmente, em dois estudos caso-controlo, o MTX não constituiu factor de risco e até reduziu o risco de doença cardiovascular (OR=0,11 [0,02-0,56]).⁶²⁻⁶³

Numa meta-análise e em vários estudos de

coorte com 5 a 12 anos de *follow-up*, a suspensão do tratamento por efeitos adversos foi menos frequente com o MTX quando comparada com a dos outros DMARDs (excepto hidroxicloroquina).^{64,65} Os efeitos adversos detectados com maior frequência foram os gastrointestinais e o aumento das enzimas hepáticas.⁶⁵ No entanto, o risco de fibrose grave e cirrose parece ser baixo.

A utilização a longo prazo do MTX não se associou a risco aumentado de infecções graves (HR=0,91 [0,57-1,45]), incluindo *herpes zoster* (HR=1,0 [0,8-1,3]).^{66,67}

Embora os doentes com AR apresentem risco aumentado de linfoma quando comparados com a população geral, a evidência para um risco aumentado especificamente devido ao uso de MTX não é conclusivo, porque os estudos não analisaram doentes reumatóides sem MTX como população controlo e porque também não foram ajustados para a gravidade da doença.^{68,69}

Cinco casos clínicos sugeriram que o MTX poderia associar-se com doença linfoproliferativa secundária ao vírus Epstein-Barr, com regressão após suspensão do MTX.⁷⁰⁻⁷⁴

Nível de evidência da recomendação – 2b.

Grau da recomendação – B.

Grau de concordância – 86%.

Questão 7: Qual a diferença em termos de eficácia e toxicidade entre a monoterapia com MTX versus a sua associação com outros DMARDs, na terapêutica da AR? Isto é, terapêutica tripla ou com hidroxicloroquina, leflunomida, sulfassalazina, etc...

Recomendação 7: Algumas associações de DMARDs são mais eficazes do que o MTX em monoterapia no tratamento da AR.

A possibilidade de efeitos secundários poderá ser superior com as associações de DMARDs.

Uma meta-análise de 20 RCTs comparou na AR, a monoterapia com MTX com a terapêutica combinada, excluindo a associação de MTX com corticosteróides e com agentes biológicos.⁷⁵ As avaliações foram subdivididas para os doentes DMARD-*naïve* e doentes com resposta inadequada prévia ao MTX ou a outros DMARDs. A terapêutica combinada com MTX foi superior ao MTX em monoterapia sobretudo em doentes com resposta inadequada prévia ao MTX, resultando em aumento significativo das respostas ACR20 (RR=2,51 [1,92-3,28]), ACR50 (RR=4,54 [2,51-8,2]) e ACR70

(RR=5,59 [2,08-15,01]).⁷⁶⁻⁷⁹ Em contraste, doentes que falharam outros DMARDs apresentaram com a terapêutica combinada, respostas significativamente superiores apenas no ACR20 (RR=1,85 [1,21-2,83]) e uma tendência para mais respostas EULAR classificadas como «boas» e para a remissão.^{80,81} Nos doentes DMARD-*naïve*, a terapêutica combinada revelou uma tendência para mais respostas EULAR «moderadas» e remissão, mas apenas a resposta ACR70 foi significativamente mais frequente (RR=2,41 [95% CI [1,07-5,44)]).⁸²⁻⁸⁶

Relativamente à toxicidade, o MTX associado à sulfassalazina (SSZ) e o MTX associado à leflunomida aumentou significativamente o risco de efeitos adversos gastrointestinais e hepatotoxicidade, respectivamente, com tendência para maior número de interrupções da terapêutica por toxicidade.^{77,80,82,83,87,88} Em contraste, o MTX associado à SSZ e hidroxicloroquina não aumentou o risco de interrupção por toxicidade.⁸⁹

Nível de evidência da recomendação – 1b.

Grau da recomendação – A.

Grau de concordância – 75%.

Questão 8: O MTX é um fármaco eficaz como terapêutica poupadora de glucocorticóides em doenças reumáticas inflamatórias crónicas, como polimialgia reumática (PMR), lúpus eritematoso sistémico (LES), vasculites, polimiosite (PM) e dermatomiosite (DM)?

Recomendação 8: O MTX é eficaz como poupador de corticóides na arterite de células gigantes (ACG), PMR, LES e DM juvenil.

Uma meta-análise de dados de doentes individuais avaliou o efeito poupador de corticosteróides com MTX na dose de 7,5 a 17,5mg/semana versus placebo em doentes com ACG sob prednisona em altas doses.⁹⁰ Os resultados após 1 ano de terapêutica com MTX, revelaram uma maior taxa de descontinuação da prednisona (HR=2,84 [95% CI 1,52-5,28]), doses cumulativas significativamente inferiores de corticosteróides e menos recorrências da doença.

Dois RCTs na PMR também mostraram mais descontinuações da prednisona com MTX na dose de 10mg/semana versus placebo, significativamente menos recorrências, e tendência para menor duração da terapêutica com prednisona e redução das doses cumulativas.^{91,92}

Os doentes com LES, em dois RCTs que avaliaram o MTX na dose de 7,5 a 20mg/semana versus

placebo, apresentaram de forma significativa maior redução da dose de prednisona, menos *flares* cutâneos e articulares, mas mais efeitos adversos com a terapêutica com MTX.^{93,94}

Finalmente, num estudo de coorte, os doentes com DM juvenil descontinuaram a prednisona significativamente mais cedo e apresentaram uma dose de prednisona cumulativa significativamente inferior com a terapêutica de associação com MTX, mas sem benefícios adicionais na actividade da doença.⁹⁵

Não foram encontrados estudos que compararam o efeito poupador de corticosteróides exercido pelo MTX com o de outros DMARDs.

Nível de evidência da recomendação – 1b.

Grau da recomendação – A.

Grau de concordância – 83%.

Questão 9: Como manejar o MTX em doentes com AR, no período peri-operatório, de modo a minimizar a morbidade peri-operatória e simultaneamente manter a AR controlada?

Recomendação 9: Nos doentes com AR controlada e submetidos a cirurgia ortopédica, a dose de MTX pode ser mantida no período peri-operatório.

A suspensão do MTX pode conduzir a uma exacerbação da AR.

Face à inexistência de dados, não se faz recomendação para outro tipo de cirurgias.

Estavam publicados quatro estudos que avaliaram a manutenção *versus* a suspensão da terapêutica com MTX igual ou superior a uma semana antes de cirurgia ortopédica electiva em doentes com AR.

Num dos RCT, não se observaram diferenças significativas no número de complicações pós-operatórias entre os doentes que suspenderam ou mantiveram a terapêutica com MTX (dose média de 10mg/semana).⁹⁶

Num segundo RCT, os doentes que continuaram o MTX (dose média de 10mg/semana) apresentaram, de forma significativa, menos agudizações da AR do que os doentes que suspenderam o MTX.⁹⁷

Em contraste, num estudo de coorte prospectivo, as infecções pós-operatórias ocorreram em 30% dos doentes que mantiveram terapêutica com MTX *versus* nenhuma nos doentes que o suspenderam, sem registo de *flares* pós-operatórios da AR em ambos dos grupos.⁹⁸

No entanto, uma análise multivariada noutro

estudo de coorte mostrou que a utilização peri-operatória do MTX não se associou a morbilidade da ferida operatória (p=0,84) e que reduziu significativamente as agudizações da AR.⁹⁹

Embora estes estudos sugeriram que o MTX pode ser mantido de forma segura no período pós-operatório de uma cirurgia ortopédica electiva, não dispomos de estudos em cirurgias não electivas e não ortopédicas.

Nível de evidência da recomendação – 2b.

Grau da recomendação – B.

Grau de concordância – 76%.

Questão 10: Como gerir o MTX em caso de planeamento de gravidez (em doentes do sexo masculino e feminino), durante e após a gravidez?

Recomendação 10: Recomenda-se a suspensão de MTX pelo menos 3 meses antes da concepção (homens e mulheres), durante a gravidez e o aleitamento.

Caso ocorra gravidez em mulher exposta a MTX há um possível aumento do risco de malformações.

Seis estudos avaliaram as repercussões da manutenção da terapêutica com MTX antes/durante a gravidez em doentes com AR (predominantemente) através de inquéritos e registos em bases de dados.¹⁰⁰⁻¹⁰⁵

Registaram-se 101 gravidezes expostas ao MTX, durante (n=92) ou antes da concepção (n=9). Foram induzidos 18 abortos, mas sem referência ao motivo da interrupção. No total observaram-se 20 (24%) abortos espontâneos, 5 (6%) malformações congénitas e 62 (75%) nados vivos, com 1 (1%) doente perdida do *follow-up*.

Em mulheres saudáveis observam-se cerca de 12 a 16% de abortos espontâneos e 3 a 5% de malformações congénitas.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷

Por oposição, não se encontraram estudos que avaliassem o efeito da terapêutica com MTX nos homens na ocorrência de abortos e/ou defeitos congénitos, na fertilidade feminina e masculina, nem efeitos no recém-nascido durante a amamentação.

No entanto, a opinião dos peritos foi a de suspender o MTX, quer nos homens, quer nas mulheres, pelo menos 3 meses antes de uma gravidez planeada e não usar o MTX durante a gravidez e o aleitamento.

Nível de evidência da recomendação – 5.

Grau da recomendação – D.

Grau de concordância – 73%.

Questão 11: Como manejar a terapêutica com MTX (dose, frequência, diminuição, suspensão) em doentes com AR em remissão clínica?

Recomendação 11: Em doentes em remissão há pelo menos 1-2 anos, poder-se-á tentar a redução gradual para a dose mínima eficaz, mantendo vigilância clínica e radiológica.

Não existem dados que suportem a suspensão do MTX em doentes em remissão clínica.

Foram avaliados 10 estudos, quatro RCT e seis estudos observacionais. Após análise detalhada e aplicação dos critérios pré-definidos de inclusão e exclusão, apenas um estudo foi incluído na avaliação.¹⁰⁸ Este estudo aleatorizado e com uma duração de 24 semanas incluiu 51 doentes com AR (idade inferior a 65 anos e curta duração da doença. Todos tinham sido tratados precocemente no início da doença e estavam em remissão com baixas doses de MTX (em monoterapia ou em associação com prednisona e/ou cloroquina). Foram aleatorizados para manter a dose semanal de MTX, ou para manter a mesma dose, mas em semanas alternadas. Não se observaram diferenças significativas entre o regime semanal e quinzenal na média da contagem articular, índice articular de Ritchie, questionário de incapacidade funcional *health assessment questionnaire* (HAQ), duração da rigidez matinal, escala visual analógica da dor, avaliação global da actividade da doença pelo doente e pelo médico, velocidade de sedimentação e proteína C reactiva, incidência de *flares* e efeitos adversos (como infecções). Nos doentes sob MTX em regime quinzenal, registou-se uma descida significativa das enzimas hepáticas entre o início e o fim do estudo; no entanto, o nível de enzimas manteve-se dentro dos limites da normalidade, no início e fim do estudo, em ambos os grupos. A lesão estrutural não foi avaliada.

Apesar de os autores afirmarem que diminuir a frequência da administração do MTX semanal para quinzenal em doentes com AR em remissão é adequado, durante pelo menos 6 meses, o número de doentes avaliados foi pequeno, a gravidade da doença ligeira, a duração do *follow-up* limitada e os dados de lesão estrutural a longo prazo inexistentes. Nível de evidência da recomendação – 5.

Grau da recomendação – D.

Grau de concordância – 80%.

Questão 12: Como gerir a terapêutica com MTX durante as infecções, em doentes com AR?

Recomendação 12: Em caso de infecção grave ou in-

fecção oportunista deve-se suspender o MTX.

Em caso de infecção da comunidade sem critérios de gravidade não há evidência que a suspensão do MTX seja vantajosa.

Foram seleccionados 11 artigos¹⁰⁹⁻¹¹⁹ com doentes sob terapêutica com MTX no decurso de infecções agudas ou crónicas. Não foram encontrados RCT que avaliassem o manejo adequado do MTX durante infecções intercorrentes. Os artigos analisados fornecem, no entanto, alguma informação sobre infecções do tracto respiratório alto e baixo, infecções cutâneas, infecções a *Pneumocystis carinii*, *Herpes zoster*, hepatites virais e infecções pós-operatórias.

Os dados observacionais obtidos através de séries de casos e de pequenos estudos caso-controlo, sugerem que manter a terapêutica com MTX durante infecções comuns do tracto respiratório alto (influenza, «constipação», «gripe»), sinusite, bronquite e infecções cutâneas não agrava o curso da doença.^{109,110} A antibioterapia nas infecções comuns foi utilizada mais frequentemente em doentes reumatóides tratados com MTX, mas não foi claro se esse facto se devia a maior gravidade da infecção ou a uma atitude mais cautelosa do médico.

Na pneumonia, o MTX não foi, na maioria dos casos, interrompido e o tratamento não aumentou o número de hospitalizações por pneumonia adquirida na comunidade.^{110,111}

No caso particular de infecções a *Herpes zoster*, o tratamento com MTX não foi interrompido na maioria das formas com envolvimento cutâneo limitado.¹⁰⁹⁻¹¹³

As infecções mencionadas quando ocorreram em indivíduos jovens com AR tratados com MTX, sem outras comorbilidades, apresentaram uma evolução auto-limitada e benigna, semelhante à verificada na população geral.

Embora baseado num número pequeno de casos, a terapêutica com MTX durante 6 meses a 1 ano, em doentes com infecção a vírus da hepatite C não diagnosticada e tratados para AR seropositiva, não resultou no aumento de cirrose hepática durante o período de observação.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Num estudo retrospectivo caso-controlo, o número de óbitos resultantes de pneumonia a *Pneumocystis carinii* foi superior em doentes tratados com MTX quando comparados com doentes reumatóides não tratados com MTX.¹¹⁷

Resultados de dois estudos caso-controlo não mostraram diferenças significativas no *outcome* de infecções pós-operatórias (incluindo a indicação para antibioterapia, aumento dos dias de interna-

mento ou readmissão e remoção de prótese) em doentes que mantiveram terapêutica com MTX quando comparados com doentes que interromperam.^{118,119}

Nível de evidência da recomendação – 4.

Grau da recomendação – C.

Grau de concordância – 86%.

Questão 13: Como fazer o rastreio e o tratamento da tuberculose (TB) em doentes medicadas com MTX?

Recomendação 13: O rastreio da tuberculose em doentes medicadas com MTX deve ser baseado na história clínica, radiografia (Rx) de tórax e prova tuberculínica.

O tratamento da TB deve ser efectuado de acordo com as recomendações para a população geral.

A pesquisa não permitiu encontrar nenhum RCT que avaliasse os melhores métodos para diagnosticar e tratar TB em doentes sob MTX. Poderá ocorrer um aumento de risco de TB em doentes com AR tratados com MTX, mas os dados são escassos e o número de casos é insuficiente para atribuir uma causa definitiva ao aumento do risco. A exposição a corticosteróides e a outros potenciais imunossuppressores, idade, sexo, duração e gravidade da doença reumática são factores confundidores difíceis de isolar num pequeno número de casos.

Um estudo retrospectivo caso-controlo¹²⁰ avaliou a incidência de TB em doentes com doenças reumáticas que incluíram, entre outras, AR, LES, espondilartropatias e síndrome de Sjogren entre 1991 e 2000. Foram incluídos 3.634 doentes, 1.016 (27,9%) com AR. Quinze doentes (0,41%) desenvolveram TB, 14 estavam ou tinham sido tratados com DMARDs (incluindo MTX) e 11 com corticosteróides orais. Não havia dados sobre os medicamentos que efectuavam na altura do diagnóstico da TB, nem da dose de DMARDs. Oito dos doentes que desenvolveram TB tinham AR, mas o estudo não especificava se esses doentes estavam ou tinham estado medicados com MTX. A incidência global de TB foi 153/100.000 doentes-ano e a incidência de TB de acordo com o tratamento (ordem crescente de incidência): sais de ouro (72/100.000), MTX (143/100.000), sulfasalazina (355/100.000), azatioprina (2.703/100.000), anti-TNF-alfa (4.878/100.000) e ciclofosfamida (7.692/100.000). Os autores concluíram que o MTX não se associou a aumento da incidência de TB, sendo um dos DMARDs mais seguro. No entanto, o número de

doentes com AR que desenvolveu TB foi pequeno demais para retirar conclusões válidas.

A Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) recomenda que na população geral o diagnóstico de TB se baseie na história clínica, radiografia de tórax e teste de tuberculina com 2 unidades RT23.¹²¹ As recomendações conjuntas da SPP e da Sociedade Portuguesa de Reumatologia sugerem os mesmos procedimentos para o diagnóstico de TB em doentes com doenças reumáticas inflamatórias propostos para terapêutica com antagonistas do TNF-alfa.¹²² A duração e o regime terapêutico do doente individual deverá ser orientado por um especialista em TB.

Nível de evidência da recomendação – 5.

Grau da recomendação – D.

Grau de concordância – 82%.

Discussão

Os autores apresentam 13 recomendações nacionais para utilização do MTX no tratamento das doenças reumáticas. As recomendações são práticas, baseadas na evidência, suportada por uma revisão sistematizada e detalhada da literatura e elaboradas por um largo painel de reumatologistas portugueses.

Este projecto enquadrou-se numa iniciativa multinacional que envolveu 751 reumatologistas de 17 países e que permitiu também a elaboração de 10 recomendações internacionais.⁸ Inicialmente foram seleccionados os tópicos mais relevantes que reflectiam as questões mais frequentemente colocadas quando se utiliza o MTX na prática clínica. A discussão internacional permitiu salientar diferenças entre países e entre reumatologistas e sobretudo necessidades de respostas a questões também específicas de cada país. Assim, além das 10 questões que serviram de base para as recomendações internacionais, o grupo português considerou ser necessário colocar mais 3 questões relevantes, das quais resultaram as treze recomendações portuguesas. Estas recomendações foram redigidas após apresentação da revisão sistematizada da literatura, elaboração de propostas por grupos de trabalho e finalmente votação plenária pelo método *Delphi* dos 50 reumatologistas participantes.

Outra característica que queremos destacar nesta iniciativa é a importância da revisão sistematizada da literatura efectuada por internos de Reumatologia (*bibliographic fellows*) de acordo com

uma metodologia rigorosa e padronizada supervisionada por peritos internacionais em epidemiologia. O objectivo era obter toda a evidência disponível acerca de cada um dos tópicos e que resultou num elevado número de artigos revistos com detalhe. De acordo com critérios de inclusão e exclusão pré-definidos, apenas alguns estudos foram incluídos para a análise de resultados. Embora nalgumas áreas, como a monitorização de segurança, o momento da toma do ácido fólico, dados sobre cirurgias não ortopédicas, efeito do MTX na fertilidade e lactação, como manejar o MTX após remissão clínica e dados sobre TB em doentes sob MTX, a evidência seja escassa, a maioria das recomendações foi suportada por evidência obtida em RCTs e estudos de coorte robustos e de boa qualidade.

No entanto, alguns estudos foram efectuados já há alguns anos, incluíram doentes com AR de longa duração e com outros DMARDs prévios, usaram doses baixas de MTX (<15mg/semana), sem ácido fólico, o que difere da prática actual, obriga a interpretações cautelosas e impede a extrapolação directa dos resultados. De qualquer modo, as recomendações estão baseadas na evidência actualmente disponível e podem ser ajustadas de acordo com novos estudos e experiências futuras.

Finalmente, a opinião e a experiência de um largo número de reumatologistas, que intervieram directamente e votaram a versão final das recomendações foi fundamental e determinou as diferenças que encontramos entre as recomendações elaboradas pelos diferentes países.

Em resumo, foram elaboradas recomendações nacionais para utilização do metotrexato na prática clínica na terapêutica das doenças reumáticas e que integraram a revisão sistematizada da literatura com a opinião de peritos, com o objectivo de promover a medicina baseada na evidência e melhorar a prática reumatológica e os cuidados prestados aos doentes reumáticos.

Agradecimentos

O projecto 3E português teve o suporte científico e foi desenvolvido sob os auspícios da Sociedade Portuguesa de Reumatologia.

Agradecemos a colaboração dedicada da bibliotecária Dra. Helena Donato. Agradecemos também todo o apoio prestado pelos epidemiologistas Dr. Paulo Nicola e Prof. Dr. Nuno Lunet.

A iniciativa 3E a nível internacional e local foi suportada por um *unrestricted educational grant* dos Laboratórios Abbott.

Correspondência para

Helena Canhão
Serviço de Reumatologia
Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte
Avenida Egas Moniz
1649-028 Lisboa
E-mail: helenacanhao@netcabo.pt

Referências

1. 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:S179-S185.
2. Wong JM, Esdaile JM. Methotrexate in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14:101-105.
3. Pope JE, Hong P, Koehler BE. Prescribing trends in disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a survey of practicing Canadian rheumatologists. *J Rheumatol* 2002; 29: 255-260.
4. Criswell LA, Henke CJ. What explains the variation among rheumatologists in their use of prednisone and second line agents for the treatment of rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 1995;22:829-835.
5. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
6. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 355-361.
7. van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L. Updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2003;28:1290-1299.
8. 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 Nov 25. [Epub ahead of print]
9. Bogas M, Machado P, Mourao AF, et al. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: best practice in clinical remission, common infection and tuberculosis. Results from a systematic literature review. *Clin Rheumatol* (submitted)
10. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg WM, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. London (UK): Churchill Livingstone 1997.

11. <http://www.cebm.net/index.asp?o=125> (acedido em Março de 2008)
12. Roddy E, Zhang W, Doherty M, et al. Evidence-based clinical guidelines: a new system to better determine true strength of recommendation. *J Eval Clin Pract* 2006;12:347-352.
13. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. *J Rheumatol* 1995;22:218-223.
14. Alarcon 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.
15. 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.
16. Kremer JM, Kaye GI, Kaye NW, Ishak KG, Axiotis CA. Light and electron microscopic analysis of sequential liver biopsy samples from rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. Followup over long treatment intervals and correlation with clinical and laboratory variables. *Arthritis Rheum* 1995;38:1194-1203.
17. 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.
18. Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1043-1047.
19. Cottin V, Tebib J, Massonnet B, Souquet PJ, Bernard JP. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 1996;109:933-938.
20. Beyeler C, Jordi B, Gerber NJ, Im Hof V. Pulmonary function in rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate: a longitudinal study. *Br J Rheumatol* 1996;35:446-452.
21. Ito S, Nakazono K, Murasawa A, et al. Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 2001;44:339-342.
22. Hagiyaama H, Kubota T, Komano Y, Kurosaki M, Watanabe M, Miyasaka N. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:375-376.
23. Shergy WJ, Polissson RP, Caldwell DS, Rice JR, Pisetsky DS, Allen NB. Methotrexate-associated hepatotoxicity: retrospective analysis of 210 patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1988;85:771-774.
24. Phillips CA, Cera PJ, Mangan TF, Newman ED. Clinical liver disease in patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. *J Rheumatol* 1992;19:229-233.
25. Minocha A, Dean HA, Pittsley RA. Liver cirrhosis in rheumatoid arthritis patients treated with long-term methotrexate. *Vet Hum Toxicol* 1993;35:45-48.
26. Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:313-320.
27. Schnabel A, Reinhold-Keller E, Willmann V, Gross WL. Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1994;14:33-38.
28. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-1449.
29. Wegzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1232-1234.
30. Rozin A, Schapira D, Balbir-Gurman A, et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parenteral administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2002;61:756-757.
31. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD, Mock D. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993;20:1845-1849.
32. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:645-648.
33. Braun J, Kaestner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81.
34. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:364-371.
35. Katchamart W, Ortiz Z, Shea B, Tugwell P, Bombardier

- C. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (an update systematic review and meta-analysis). *Arthritis Rheum* 2008; 58 (suppl): S473.
36. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, CJ et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515-1524.
 37. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:9-18.
 38. 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.
 39. Griffith SM, Fisher J, Clarke S, et al. Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5 mg daily need to continue folic acid supplements long term? *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1102-1109.
 40. Buckley LM, Vacek PM, Cooper SM. Administration of folinic acid after low dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1158-1161.
 41. Shiroky JB, Neville C, Esdaile JM, et al. Low-dose methotrexate with leucovorin (folinic acid) in the management of rheumatoid arthritis. Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1993;36:795-803.
 42. Weinblatt ME, Maier AL, Coblyn JS. Low dose leucovorin does not interfere with the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: an 8 week randomized placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1993;20:950-952.
 43. Hanrahan PS, Russell AS. Concurrent use of folinic acid and methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:1078-1080.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Kremer JM, Furst DE, Weinblatt ME, Blotner SD. Significant changes in serum AST across hepatic histological biopsy grades: prospective analysis of 3 cohorts receiving methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:459-461.
 47. Tolman KG, Clegg DO, Lee RG, Ward JR. Methotrexate and the liver. *J Rheumatol* 1985;12 (suppl 12):29-34.
 48. Willkens RF, Leonard PA, Clegg DO, et al. Liver histology in patients receiving low dose pulse methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990;49:591-593.
 49. Kremer JM, Alarcon 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.
 50. Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, West SG. Usefulness of the American College of Rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1115-1119.
 51. Mckendry RJ, Freeman C, Dale P. AST and/or ALT for methotrexate monitoring. *Arthritis Rheum* 1995;38 (suppl):680.
 52. Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia CO, Cuellar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:272-276.
 53. Rau R, Karger T, Herborn G, Frenzel H. Liver biopsy findings in patients with rheumatoid arthritis undergoing longterm treatment with methotrexate. *J Rheumatol* 1989;16:489-493.
 54. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-731.
 55. Visser K, van der Heijde. Incidence of liver enzyme elevations and liver biopsy abnormalities during methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (suppl): S557
 56. Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, et al. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1992;19:872-877.
 57. Grismer LE, Gill SA, Harris MD. Liver biopsy in psoriatic arthritis to detect methotrexate hepatotoxicity. *J Clin Rheumatol* 2001;7:224-227.
 58. Tilling L, Townsend S, David J. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Drug Investig* 2006;26:55-62.
 59. Ujfalussy I, Koó E, Seszták M, Gergely P. Termination of disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis and in psoriatic arthritis. A comparative study of 270 cases. *Z Rheumatol* 2003;62:155-160.
 60. Alarcon 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.
 61. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F.

- Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-1177.
62. Assous N, Touze E, Meune C, Kahan A, Allanore Y. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single-center hospital-based cohort study in France. *Joint Bone Spine* 2007;74:66-72.
 63. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R151.
 64. Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:975-981.
 65. Saillot C, van der Heijde D. Long term safety of methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* (submitted)
 66. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-2300.
 67. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1370-1375.
 68. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-1751.
 69. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99:3909-3915.
 70. Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 2007;34:322-331.
 71. Kojima M, Itoh H, Hirabayashi K, et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders. A clinicopathological study of 13 Japanese cases. *Pathol Res Pract* 2006;202:679-685.
 72. Kamel OW, Weiss LM, van de Rijn M, Colby TV, Kingma DW, Jaffe ES. Hodgkin's disease and lymphoproliferations resembling Hodgkin's disease in patients receiving long-term low-dose methotrexate therapy. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1279-1287.
 73. Kamel OW, van de Rijn M, LeBrun DP, Weiss LM, Warnke RA, Dorfman RF. Lymphoid neoplasms in patients with rheumatoid arthritis and dermatomyositis: frequency of Epstein-Barr virus and other features associated with immunosuppression. *Hum Pathol* 1994;25:638-643.
 74. Tutor-Ureta P, Yebra-Bango M, Salas-Antón C, Andreu JL. [Rheumatoid arthritis, methotrexate and non-Hodgkins lymphoma. A report of 3 patients]. *Med Clin (Barc)* 2005;125:637.
 75. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. The efficacy and toxicity of methotrexate monotherapy (MTX) vs MTX combination therapy with non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *Ann Rheum Dis* (submitted)
 76. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:137-141.
 77. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-733.
 78. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1360-1370.
 79. Ogrendik M. Levofloxacin treatment in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *South Med J* 2007;100:135-139.
 80. Capell HA, Madhok R, Porter DR, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:235-241.
 81. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, et al. Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod Rheumatol* 2005;15:323-328.
 82. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, van de Putte LB. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997;36:1082-1088.
 83. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with

- the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-225.
84. Marchesoni A, Battafarano N, Arreghini M, Panni B, Gallazzi M, Tosi S. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1545-1549.
 85. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: An investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1401-1409.
 86. O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA, et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: doxycycline plus methotrexate versus methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2006;54:621-627.
 87. Islam MN, Alam MN, Haq SA, Moyenuzzaman M, Patwary MI, Rahman MH. Efficacy of sulphasalazine plus methotrexate in rheumatoid arthritis. *Bangladesh Medl Res Counc Bull* 2000;26:1-7.
 88. Tascioglu FO, Oner C, Armagan O. Comparison of low dose methotrexate and combination therapy with methotrexate and sulphasalazine in the treatment of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Med Rehabil* 2003;14:142-149.
 89. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-1291.
 90. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2789-2797.
 91. Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Bartoli E. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol* 1996;23:624-628.
 92. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:493-500.
 93. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, Zummer M. Study of methotrexate in lupus erythematosus (SMILE): Significant decreased disease activity and steroid sparing effect in patients without damage. *Arthritis Rheum* 2001;44 (suppl): S387.
 94. Carneiro JR and Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26: 1275-1279.
 95. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2005;52:3570-3578.
 96. Sany J, Anaya JM, Canovas F, et al. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1129-1132.
 97. 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.
 98. Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Casey Jones DE. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics* 1996;19:207-210.
 99. 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 orthopedic surgery. *Mod Rheumatol* 2006;16:14-19.
 100. Ostensen M, von Eisebeck M, Villiger PM. Therapy with immunosuppressive drugs and biological agents and use of contraception in patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 2007;34:1266-1269.
 101. Ostensen M, Hartmann H, Salvesen K. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature. *J Rheumatol* 2000;27: 1872-1875.
 102. Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, Carlier P, Descotes J. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol* 2004;31:2360-2365.
 103. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990; 88:589-592.
 104. Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology* 1994;49:79-81.
 105. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol* 2003;30:241-246.
 106. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:839-854.
 107. http://www.otispregnancy.org/pdf/es_estres.pdf. (accessed march 2008).
 108. Luis M, Pacheco-Tena C, Cazarín-Barrientos J, et al.

- Comparison of two schedules for administering oral low-dose methotrexate (weekly versus every-other-week) in patients with rheumatoid arthritis in remission: a twenty-four week, single blind, randomized study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2160-2165.
109. van der Veen MJ, van der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1994;53: 224-228.
 110. Furst DE, Erikson N, Clute L, Koehnke R, Burmeister LE, Kohler JA. Adverse experience with methotrexate during 176 weeks of a longterm prospective trial in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 1628-1635.
 111. Schnabel A, Herlyn K, Burchardi C, Reinhold-Keller E, Gross WL. Long-term tolerability of methotrexate at doses exceeding 15 mg per week in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1996; 15:195-200.
 112. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 628-634.
 113. Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med* 1991; 90: 295-298.
 114. Mok MY, Ng WL, Yuen MF, Wong RW, Lau CS. Safety of disease modifying anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis patients with chronic viral hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 363-368.
 115. Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, Zoulim F, Trépo C, Miossec P. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology* 2005;44: 1016-1020.
 116. Kujawska A, Clements M, Wise CM, Roberts WN. Hepatitis C and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003;15: 843-845.
 117. Iikuni N, Kitahama M, Ohta S, Okamoto H, Kamatani N, Nishinarita M. Evaluation of Pneumocystis pneumonia infection risk factors in patients with connective tissue disease. *Mod Rheumatol* 2006; 16:282-288.
 118. Perhala RS, Wilke WS, Clough 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.
 119. Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J. Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg [Am]* 2002; 27:449-455.
 120. Vadillo Font, C. Hernández-García, E. Pato, et al. Incidencia y características de la tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. *Rev Clin Esp* 2003; 203:178-182.
 121. Duarte R, Amado J, Lucas H, Sapage JM. Tratamento da tuberculose latente: Revisão das normas 2006. *Rev Port Pneumol* 2007;13:397-418.
 122. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases for candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors—March 2008 update. *Acta Reumatol Port* 2008;33:77-85.

XXXV Congresso Nacional de la SER

Múrcia, Espanha
20-22 de Maio de 2009