

Baixa Dose de Methotrexate Comparado a Placebo em Osteoartrite de Joelho

Low-dose Methotrexate Compared to Placebo in the Treatment of Knee Osteoarthritis

Haroldo Tenório de Holanda⁽¹⁾, Daniel Feldman Pollak⁽²⁾, Mário Luis Cardoso Pucinelli⁽³⁾

RESUMO

Objetivo: avaliar a eficácia de baixa dose de metotrexato (MTX) em osteoartrite (OA) de joelho. **Métodos:** 58 pacientes foram separados em dois grupos em um estudo prospectivo, duplo-cego, placebo-controlado, randomizado, com duração de 4 meses. O grupo 1 recebeu metotrexato na dose de 7,5 mg por semana e o grupo 2 recebeu placebo. Foram utilizados como medidas de avaliação primária o Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), o Índice Algorítmico de Lequesne e a Escala Visual Analógica (EVA) para dor. A quantidade consumida de comprimidos de paracetamol para analgesia serviu como medida de avaliação secundária. **Resultados:** a média de idade dos pacientes foi de 61,8 anos no grupo 1 e de 60,4 anos no grupo 2 ($p = 0,43$). Houve predomínio de mulheres em ambos os grupos com 93,1% no grupo 1 e 72,4% no grupo 2 ($p = 0,08$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação ao WOMAC ($p = 0,94$), Lequesne ($p = 0,87$) e EVA ($p = 0,89$). Também não houve diferença estatística significativa entre os grupos (0,09) quanto ao consumo de paracetamol, mas houve tendência a consumo maior de analgésico no grupo placebo. **Conclusão:** metotrexato não trouxe alívio sintomático nem reduziu limitação funcional quando comparado ao placebo em osteoartrite de joelho. Metotrexato mostrou uma tendência a menor consumo de analgésicos em osteoartrite de joelho.

Palavras-chave: osteoartrite, joelho, inflamação, metotrexato.

INTRODUÇÃO

Na literatura internacional, a osteoartrite (OA) é descrita como a desordem articular mais comum⁽¹⁾. Um dos mais importantes estudos populacionais, o The Framingham Osteoarthritis Study⁽²⁾, mostrou que a OA de joelho foi identificada em 33% quando da totalidade dos idosos.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the efficacy of low-dose methotrexate in the treatment of knee osteoarthritis. **Methods:** 58 patients were separated into two groups in a prospective, double-blinded, placebo-controlled, randomized 4 months study. Group 1 received a 7,5 mg weekly dose of methotrexate whilst group 2 received placebo. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Lequesne Algofunctional Index and the Visual Analogue Scale (VAS) for pain were utilized as measurement of primary evaluation. The quantity of paracetamol used for analgesia served as a secondary evaluation. **Results:** the patient's average age was of 60.4 years in the group 2 and 61.8 years in group 1 ($p = 0.43$). In both groups, women predominated, comprising 93.1% in group 1 and 72.4% in group 2 ($p = 0.08$). There were no statistically significant difference between both groups regarding WOMAC ($p = 0.94$), Lequesne ($p = 0.87$) and VAS ($p = 0.89$). Likewise, in the paracetamol consumption there was not statistically significant difference between both groups. However, there was tendency to increased consumption in the placebo group. **Conclusion:** methotrexate provided neither symptomatic relief nor did it reduce the functional limitation when compared to placebo in knee osteoarthritis. Methotrexate showed a tendency to decrease the consumption of paracetamol in knee osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, knee, inflammatory, methotrexate.

O arsenal terapêutico atual emprega medidas farmacológicas e não-farmacológicas que visam principalmente ao alívio dos sintomas. Apesar de existirem drogas empregadas com o objetivo de retardar o avanço da osteoartrite, isso é controverso, como demonstrado em estudo recente⁽³⁾.

Nos últimos 30 anos, houve grande evolução nos conhecimentos sobre a fisiopatologia da OA. A partir de

Recebido em 22/02/07. Aprovado, após revisão, em 17/08/07. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Trabalho realizado na Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM).

1. Mestre em Reumatologia pela Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM).

2. Doutor e professor adjunto da Disciplina de Reumatologia da Unifesp/EPM.

3. Assistente-doutor da Disciplina de Reumatologia da Unifesp/EPM.

Endereço para correspondência: Haroldo Tenório de Holanda, Disciplina de Reumatologia, Rua Botucatu, 740, Vila Clementino, CEP 04023-900, São Paulo, SP, e-mail: haroldoholanda@bol.com.br

conceitos puramente mecânicos, de “uso-lesão”, evoluiu-se para teorias mais complexas⁽⁴⁾ em que os efeitos mecânicos sobre a articulação interagem com alterações bioquímicas, produzindo danos e perpetuando o processo patológico nesta síndrome. É nessa direção que Yuan *et al.*⁽⁵⁾ propõem que a exposição de componentes da cartilagem ao sistema imune, por meio de fragmentos de cartilagem liberados no líquido sinovial, pode induzir artrite auto-imune, iniciando a produção de citocinas inflamatórias, quimiocinas, óxido nítrico e prostaglandinas, assim como de metaloproteases, que degradam a matriz cartilaginosa. Em um estudo do início da década de 1980, o exame histopatológico de sinóvia de joelhos e quadris de 10 pacientes que se submeteram à artroplastia por osteoartrite mostrou alterações na membrana sinovial comparáveis às alterações inflamatórias da artrite reumatóide em três desses pacientes⁽⁶⁾. Mais recentemente, Shibakawa *et al.*⁽⁷⁾, em estudo de amostras de cartilagem de 15 joelhos e 5 quadris de 17 pacientes com OA submetidos à artroplastia, obtiveram achados anatomopatológicos em que um tecido “*pannus-like*” (sinóvia semelhante ao *pannus* da artrite reumatóide) foi encontrado em 14 dos 15 joelhos (93,3%) e em 4 dos 5 quadris (80%), perfazendo então 18 das 20 articulações estudadas (90%). Ou seja, a sinovite é um achado freqüente em pacientes com OA em estágios clínicos avançados.

A razão do nosso estudo é baseada nesses dados que demonstram que a OA não é apenas uma síndrome degenerativa, tendo em vista algumas semelhanças com a artrite reumatóide com relação à presença de processo inflamatório e à formação de *pannus*. Propusemo-nos a estudar o efeito do metotrexato (MTX) em pacientes com osteoartrite de joelho.

O MTX é um potente agente citotóxico, desenvolvido inicialmente para o tratamento de câncer, mas que atualmente também é usado em doenças não-neoplásicas, principalmente artrite reumatóide⁽⁸⁾. Admite-se que ele atue na via da síntese “de novo” das purinas intracelularmente. Sabe-se que a adenosina intracelular é um fator que inibe a inflamação. Em pacientes com artrite reumatóide, foi demonstrado que o MTX inibe a adenosina deaminase e, dessa forma, inibe a inflamação nesses pacientes por elevar a estimulação do receptor de adenosina A2a⁽⁹⁾ pelo aumento intracelular desta substância. Os principais efeitos colaterais do MTX são gastrintestinais, seguidos de elevação de enzimas hepáticas⁽¹⁰⁾.

Não há na literatura relatos do uso de MTX na OA em humanos. Há um estudo em coelhos jovens que foram seguidos por 8 semanas e foi sugerido que MTX poderia

ter valor, limitado, no tratamento da osteoartrite neste modelo animal⁽¹¹⁾.

MÉTODOS

Foram selecionados 98 pacientes e, após emprego dos critérios de exclusão, foram recrutados 58 pacientes, todos provenientes do Ambulatório de Osteoartrite do Hospital São Paulo/Unifesp. Os pacientes foram introduzidos no estudo de forma consecutiva. Todos os pacientes preencheram os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR)⁽¹⁾ para o diagnóstico de OA primária de joelhos. Os demais critérios de inclusão foram: 1) diagnóstico de OA há pelo menos 2 anos; 2) falha terapêutica com algum AINE, usado por pelo menos 15 dias num período de 30 dias antes da entrada no estudo; 3) gravidade radiográfica pela escala de Kellgren e Lawrence (K-L)⁽¹²⁾ em graus II ou III; 4) presença de dor ≥ 5 na EVA; 5) presença de derrame articular no joelho confirmado por ultra-sonografia (US); 6) idade ≥ 40 anos.

Os critérios de exclusão foram: 1) presença de outras artropatias (por exemplo, artrite reumatóide, soronegativas, metabólicas); 2) reumatismos de partes moles periarticulares ao joelho; 3) fibromialgia; 4) infiltração de corticosteróide no joelho em estudo nos últimos 6 meses ou de ácido hialurônico nos últimos 12 meses; 5) uso de drogas antiosteoartríticas de ação lenta (por exemplo, glicosamina, condroitina, diacereína) ou de corticosteróide oral nos últimos 4 meses; 6) presença de insuficiência renal, doença hepática, SIDA ou neoplasias; 7) analfabetismo.

Os pacientes poderiam ter OA em outros sítios, desde que essas articulações não estivessem sintomáticas.

DESENHO DO ESTUDO

Estudo em centro único, prospectivo, randomizado, placebo controlado, com duração de 4 meses. Após aprovação do estudo pelo Comitê de Ética da Unifesp e colhidas as assinaturas do consentimento livre informado, os pacientes foram alocados randomicamente por ordem de entrada, consecutivamente, no grupo I (MTX) ou no grupo II (placebo). A tabela de randomização foi gerada por programa de computador. Os pacientes receberam frascos enumerados com o número 1 contendo 51 comprimidos de MTX, ou enumerados com o número 00 contendo 51 comprimidos de placebo. Nem os pacientes nem o avaliador sabiam o que continha cada lote de frascos. Cada paciente também recebeu 90 comprimidos de paracetamol para utilizar como terapia de resgate para dor e essa quantidade era repostada mensalmente.

Na entrada do estudo, os pacientes tiveram seus dados pessoais coletados (sexo, idade, grau de escolaridade) assim como dados morfométricos (peso, altura, calculado o índice de massa corporal).

ADMINISTRAÇÃO DO TRATAMENTO

De forma cega, cada paciente tomou 3 comprimidos de MTX 2,5 mg ou de placebo, em dose única semanal. Em visita mensal, era realizada a contagem dos comprimidos para avaliar a quantidade consumida. O paracetamol foi utilizado como terapia de resgate para alívio da dor e também tinha seu consumo contabilizado mensalmente. Foi permitida terapia física durante o estudo.

AValiação CLÍNICA

O avaliador foi um único médico, reumatologista, que era cego quanto ao tratamento administrado. As avaliações foram realizadas antes de iniciar o tratamento (momento 0) e 4 meses após seu início. Em cada visita, os instrumentos de avaliação primária foram aplicados: WOMAC⁽¹³⁾ total e suas subescalas dor (Wdor), rigidez (Wrig) e função (Wfunção), utilizando a versão com escala Likert; índice algofuncional de Lequesne⁽¹⁴⁾; e dor pela escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 cm. Como medida secundária de avaliação, foi feita a contagem da quantidade de comprimidos de paracetamol consumidos para aliviar a dor no joelho.

AValiação RADIOGRÁFICA E ULTRA-SONOGRÁFICA

Antes da entrada, todos os pacientes foram submetidos a exame de radiografia de joelhos em posição semifletida (de 8° a 13°) e tiveram sua gravidade radiográfica classificada por dois radiologistas especializados em aparelho osteomuscular, seguindo a escala de K-L. A US foi realizada por profissional especializado em aparelho osteomuscular.

AValiação LABORATORIAL

Na entrada no estudo e após 4 meses de tratamento, foram realizados os seguintes exames: hemograma, alanina aminotransferase AST/TGO, aspartato aminotransferase ALT/TGP e creatinina.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A avaliação dos grupos quanto à distribuição por sexo foi feita com a aplicação do teste de Fisher. A escolaridade foi analisada com o emprego da prova de Kolmogorov-Smirnov. A análise das variáveis clínicas e laboratoriais, tanto inicialmente quanto no decorrer do estudo, foi feita

com a aplicação do teste de Mann-Whitney. Também foi aplicado o teste de Mann-Whitney para avaliar o consumo de paracetamol entre os grupos. Foi utilizada significância estatística a $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

Os pacientes foram selecionados durante quase dois anos, de setembro de 2003 até maio de 2005. Dos 98 pacientes que foram inicialmente selecionados, 58 (29 em cada grupo) foram introduzidos no estudo após aplicação dos critérios de exclusão. A maioria dos pacientes excluídos foi pela presença de fibromialgia associada (14 pacientes – 36,8%). A maior parte dos pacientes incluídos foi composta de mulheres, correspondendo a 93,1% no grupo MTX e a 72,4% no grupo placebo. A média de idade foi semelhante nos dois grupos. No grupo MTX, a média foi de 61,86 anos (DP \pm 8,73) e no grupo placebo, de 60,41 anos (DP \pm 8,98), não havendo após a análise diferença estatística significativa ($p = 0,431$) entre os grupos com relação à idade. O índice de massa corporal também não apresentou diferença estatística ($p = 0,44$) entre os grupos, como ilustrado na tabela 1.

TABELA 1
DADOS POPULACIONAIS

Variáveis	MTX	Placebo	p (#)
Idade	61,86 (8,73)	60,41 (8,98)	0,43
IMC†	29,56 (5,93)	27,71 (3,98)	0,44
Sexo (%)			0,07
Homem	2 (6,9%)	8 (27,6%)	
Mulher	27 (93,1%)	21 (72,4%)	
K-L			
II	2 (6,9%)	2 (6,9%)	
III	27 (93,1%)	27 (93,1%)	

MTX = metotrexato; \neq Mann-Whitney; † Índice de massa corporal; K-L → grau radiográfico de Kellgren e Lawrence; idade e IMC → resultados em média \pm desvio-padrão.

Em relação aos índices de avaliação clínica coletados no início do estudo, não houve diferença estatística significativa entre os grupos (Tabela 2).

RESULTADOS APÓS 4 MESES

DOR PELA EVA

O grupo MTX variou de uma média inicial de 8 cm (DP \pm 1,63) para 4,96 cm (DP \pm 2,78) ao final. Neste

TABELA 2
DOR, LEQUESNE E WOMAC NOS GRUPOS MTX E PLACEBO PRÉ E PÓS-TRATAMENTO

	MTX		Variação (%)	Placebo		Variação (%)	MTX vs. Placebo	
	n = 29	n = 28		n = 29	n = 28		p	
	pré	pós		pré	pós		pré	pós
Dor (EVA)	8,0 ± 1,6	4,9 ± 2,7	38	7,2 ± 1,6	5,0 ± 1,9	30,4	0,08	0,88
Lequesne	13,9 ± 3,2	9,9 ± 5,0	28,4	13,6 ± 3,9	9,7 ± 4,7	28,3	0,84	0,87
Wdor	9,2 ± 2,3	5,6 ± 3,9	38,5	9,8 ± 3,5	5,6 ± 3,9	42,4	0,63	0,82
Wrigidez	3,6 ± 1,9	2,9 ± 2,0	19,1	3,4 ± 2,21	2,8 ± 1,7	16,1	0,64	0,91
Wfunção	34 ± 11,4	21,2 ± 14,3	37,6	31,9 ± 13,1	22,3 ± 13,6	30	0,52	0,81
Wtotal	46,9 ± 13,3	29,8 ± 19,4	36,3	45,2 ± 16,5	30,8 ± 18,2	31,7	0,66	0,94

EVA – Escala visual analógica; W – WOMAC.

período de 4 meses, houve uma redução na média da EVA dor de 38%. No grupo placebo, houve variação na média de 7,24 cm (DP ± 1,68) para 5,04 cm (DP ± 1,99). Houve uma redução de 30,38% nos 4 meses. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,888$).

LEQUESNE

No grupo que recebeu MTX, a média diminuiu de 13,90 (DP ± 3,25) para 9,95 (DP ± 5,09) após 4 meses de tratamento, uma redução de 28,41%. O grupo placebo teve uma média inicial de 13,62 (DP ± 3,98) e uma média final de 9,77 (DP ± 4,76), ocorrendo uma redução de 28,26%. Também não houve diferença estatística ao fim do estudo entre os grupos ($p = 0,87$).

WOMAC

SUBESCALA DOR (WDOR)

A maior variação atingida por uma variável nos dois grupos comparando-se dados iniciais e finais foi observada no Wdor. No grupo MTX, essa variável evoluiu de uma média de 9,24 (DP ± 2,31) no início para 5,68 (DP ± 3,98) ao final, diminuindo em 38,52%. O grupo placebo teve uma média no momento inicial de 9,86 (DP ± 3,59), atingindo ao final do quarto mês a média de 5,68 (DP ± 3,94), ocorrendo uma redução de 42,39% durante o estudo. Porém, a redução nesse parâmetro não teve diferença estatística significativa entre os grupos ($p = 0,824$).

SUBESCALA RIGIDEZ (WRIG)

O parâmetro com menor variação durante o tratamento foi o Wrig. Foi neste quesito que houve as menores mudanças do início ao final do estudo. No grupo MTX, a média era de 3,66 (DP ± 1,9) no início, atingindo 2,96 (DP ± 2,08) ao final do quarto mês. Houve redução nessa variável de 19,12%. O grupo placebo foi de uma média de

3,41 (DP ± 2,21) para uma média de 2,86 (DP ± 1,76) ao final, redução de 16,12%. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p = 0,914$).

SUBESCALA FUNÇÃO (WFUNÇÃO)

A evolução dos resultados no quesito Wfunção foi a seguinte: no grupo MTX, a média inicial foi de 34 (DP ± 11,39) e a média final, de 21,21 (DP ± 14,27). A redução observada foi de 37,61% em 4 meses de seguimento. Já no grupo placebo, de uma média inicial de 31,97 (DP ± 13,10) foi para uma média de 22,36 (DP ± 13,60) ao fim do tratamento, uma redução de 30,05%. Comparando-se os grupos, não se verificou diferença estatística significativa ($p = 0,812$).

WOMAC TOTAL (WTOTAL)

No Wtotal, ou seja, somatório dos três segmentos do WOMAC, o grupo MTX foi de uma média inicial de 46,90 (DP ± 13,34) para 29,86 (DP ± 19,43) ao final, verificando-se uma redução de 36,33%. O grupo placebo evoluiu de uma média inicial de 45,24 (DP ± 16,51) para uma média de 30,89 (DP ± 18,22), alcançando uma redução igual a 31,71%. Comparando-se os grupos, também não houve diferença estatística nesse quesito ($p = 0,941$).

Na tabela 3, estão os dados laboratoriais dos pacientes ao final do tratamento.

TABELA 3
RESULTADOS LABORATORIAIS APÓS 4 MESES DE TRATAMENTO

	MTX		Placebo	
	Média	± DP	Média	± DP
Hemoglobina	13,62	(1,05)	13,63	1,4
Leucócitos	5.965	(1.219,5)	6.061	1.726,7
TGO/AST	26,24	(5,38)	26,07	6,62
TGP/ALT	25,93	(8,52)	24,96	7,98

DP: desvio-padrão; TGO/AST: alanina aminotransferase; TGP/ALT: aspartato aminotransferase.

CONSUMO DE PARACETAMOL

A terapia de resgate em caso de dor foi o paracetamol e seu consumo representou um parâmetro secundário para análise clínica. Os dados referentes ao consumo de paracetamol foram derivados de 21 pacientes no grupo MTX e de 21 pacientes no grupo placebo. No restante dos pacientes, não se conseguiu contagem confiável adequada.

No primeiro mês de seguimento, os pacientes do grupo MTX tomaram uma média de 32,33 comprimidos, enquanto os pacientes do grupo placebo tomaram uma média de 38,92 comprimidos. Por intermédio da Prova de Mann-Whitney, a quantidade de paracetamol tomada não pode se diferenciar estatisticamente nos dois grupos ($p = 0,401$) no primeiro mês do estudo.

No mês final do estudo, os pacientes do grupo MTX tomaram uma média de 19,85 comprimidos de paracetamol, enquanto os pacientes do grupo placebo tomaram uma média de 26,27 comprimidos. Apesar da tendência de menor consumo de comprimidos de paracetamol no grupo MTX, não houve diferença estatística significativa ($p = 0,09$) entre os grupos (Tabela 4).

TABELA 4
CONSUMO DE PARACETAMOL ENTRE OS GRUPOS

Grupo	1º mês	4º mês
MTX (n = 21)	32,33 (16,88)	19,85 (19,91)
Placebo (n = 21)	38,92 (24,1)	26,27 (14,05)

Dados em média (± desvio-padrão).

EVENTOS ADVERSOS

Foram relatados poucos eventos adversos e sem nenhuma gravidade. A principal queixa foi dor epigástrica: 4 pacientes no grupo placebo e 3 pacientes no grupo MTX, seguida de náuseas: 3 pacientes no grupo MTX e 2 pacientes no grupo placebo. Outras queixas menos comuns foram cefaléia, diarréia, insônia, aumento da frequência urinária e tontura.

PERDAS

Foram mínimas as perdas no decorrer dos 4 meses de estudo, duas em cada grupo. No segundo mês de estudo, foi retirado um paciente do grupo placebo por estar participando de outro ensaio clínico. No terceiro mês de estudo, foi retirado um paciente do grupo MTX após apresentar quadro de poliartrite simétrica soronegativa.

DISCUSSÃO

Não há na literatura estudos em humanos empregando MTX ou outro agente imunossupressor em osteoartrite. Esta situação pioneira deste estudo teve como principal argumento a presença de sinovite em osteoartrite de joelho, principalmente nos casos mais avançados da doença^(6,7).

Observando os dados iniciais do nosso estudo, verifica-se uma proporção de prevalência entre homens e mulheres diferente da observada na maioria dos estudos epidemiológicos na literatura internacional. Nos Estados Unidos, entre os anos de 1991 e 1994, a freqüência de OA radiográfica de joelhos em adultos apresentou uma prevalência de 42,1% entre as mulheres e de 31,2% entre os homens⁽¹⁵⁾. Os nossos dados mostram que no grupo MTX se observou a presença 93,1% de mulheres e 6,9% de homens. Já no grupo placebo a proporção foi de 72,4% de mulheres e de 27,6% de homens. Essa proporção está de acordo com a observada na população do nosso ambulatório, que é composta por cerca de 80% de mulheres.

Com relação à escolaridade, os dois grupos não apresentaram diferença estatística significativa, principalmente quando se leva em conta a quantidade de pacientes que tinham 4 anos completos de estudo. Esse segmento comportou cerca de 70% dos participantes em ambos os grupos. Essa semelhança entre os dois grupos contribuiu para uma confiabilidade maior dos resultados aqui apresentados, já que se tratou de um estudo em que os instrumentos de avaliação primária foram questionários auto-aplicáveis.

Comparando-se os dados coletados no início do tratamento, não houve diferença estatística entre os grupos quanto aos resultados dos instrumentos de avaliação primária (WOMAC dor, rigidez, função e total; Lequesne; e EVA).

Ao final do tratamento, WOMAC (total e subescalas dor, rigidez e função), Lequesne e EVA para dor apresentaram resultados inferiores em relação ao início, porém não houve diferença estatística significativa entre os grupos.

Essa ausência de diferença entre o MTX e o placebo no nosso estudo vai contra a expectativa criada em cima de uma situação de provável presença de sinovite em joelho com osteoartrite inflamatória, sob efeito de um agente imunossupressor, sabidamente efetivo⁽⁸⁾ em situação com certa semelhança, como na inflamação do joelho por artrite reumatóide.

Seguem-se algumas explicações sobre possíveis aspectos que podem ter influído nos resultados.

DOSE

O MTX em “pulsoterapia” semanal empregado em dose única de 7,5 mg pode ser considerado uma dose baixa. Pavy *et al.*¹⁶ afirmam que a dose inicial de MTX em pacientes com artrite reumatóide não deve ser menor do que 10 mg por semana. Possivelmente essa dose foi realmente pequena para tratar um joelho com OA sintomática, presença de derrame articular ao ultra-som e que não respondeu sintomaticamente ao uso de antiinflamatórios num período de 15 dias consecutivos. Por preocupação com questões éticas em utilizar um imunomodulador em uma entidade considerada uma artropatia “não inflamatória”, empregamos a menor dose possível, já que a dose de 7,5 mg semanal foi muito utilizada no passado como dose inicial para muitos pacientes com AR⁽¹⁷⁾.

GRAVIDADE RADIOGRÁFICA

Foi utilizada como critério de inclusão a classificação de gravidade radiológica de Kellgren & Lawrence para OA. Como tínhamos a intenção de avaliar em um segundo momento o efeito do MTX na manutenção do espaço articular do joelho em estudo, os pacientes selecionados tinham que obrigatoriamente apresentar um K-L de II ou III, já que o K-L IV é um parâmetro que não permite avaliação de progressão do estreitamento do espaço articular. Por outro lado, estudos anatomopatológicos de OA em joelhos têm mostrado que a presença de sinovite nessas articulações é muito mais correlacionada com estágios mais avançados da doença, ou seja, com o grau IV na escala radiográfica de K-L⁽⁷⁾. A presença de uma OA radiológica moderada pode ter limitado a incidência de pacientes com sinovite nos joelhos e pode ser um dos fatores da falha do tratamento com MTX em tais pacientes.

RESPOSTA AO PLACEBO

Verificamos nos nossos dados que o grupo placebo apresentou uma alta taxa de resposta nas medidas de avaliação. Esse fenômeno tem sido descrito na literatura. Num recente e importante estudo em OA de joelho, o estudo GAIT (Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial)⁽⁸⁾, o grupo que recebeu placebo apresentou uma melhora de 60,1%, o que está bem acima do esperado. Nos nossos dados, a melhora mais significativa alcançada pelos pacientes do grupo placebo foi no parâmetro Wdor, com uma redução de 42,39% ao final em relação ao início. Essa melhora mais pronunciada nos pacientes que recebem placebo tem levantado um questionamento sobre os

instrumentos de avaliação validados para OA e que são utilizados nos ensaios clínicos, pois parece ser mais difícil a demonstração de diferenças entre grupos quando estas são mais leves.

Em última análise, apesar das situações acima que podem ter influenciado nos resultados deste estudo, o que se verificou nos dados é que o MTX na dose de 7,5 mg por semana não foi superior ao placebo em osteoartrite inflamatória de joelho.

Utilizamos como medida secundária de avaliação o consumo de paracetamol para alívio da dor. Os pacientes receberam gratuitamente 90 comprimidos de paracetamol na dose de 750 mg no início do estudo e este número era repostado em cada retorno mensal. Isso evitou que a indisponibilidade do medicamento por falta de dinheiro para adquiri-lo, o que é comum no perfil econômico de nossos pacientes de hospital público, viesse a interferir nos resultados.

Os dados iniciais mostraram que os dois grupos não foram diferentes quanto ao consumo de paracetamol durante o primeiro mês de estudo. Ao final do quarto mês, apesar da tendência a maior consumo de paracetamol no grupo placebo, os grupos não apresentaram diferença estatística significativa quanto à quantidade de comprimidos de paracetamol consumida nesse período.

Os resultados referentes à contagem do consumo de paracetamol ao final do estudo foram confiáveis em um número de pacientes inferior (21 pacientes no grupo MTX e 22 pacientes no grupo placebo) aos dos resultados dos instrumentos de avaliação primária (28 pacientes em cada grupo). Essa amostra menor é um fator limitador do poder deste resultado, mas essa tendência a menor consumo de paracetamol no grupo MTX pode ser um indicador de algum alívio sintomático do MTX em baixa dose em pacientes com OA inflamatória de joelhos.

Analisando os dados laboratoriais, nossos resultados mostraram que o MTX na dose de 7,5 mg por semana é seguro em pacientes com OA de joelhos durante o período de 4 meses na população aqui estudada. Esses dados são ainda mais importantes quando se leva em conta a média de idade dos pacientes acompanhados, que foi de 61,86 anos no grupo MTX e de 60,41 anos no grupo placebo.

Uma autocrítica ao nosso estudo foi a não realização da análise do líquido sinovial, principalmente para busca de cristais de cálcio para excluir pacientes com essa condição. Apenas rastreamento radiológico foi realizado antes da entrada no estudo, o que identificou e excluiu dois pacientes que apresentaram condrocalcinose. É conhecido que a

presença desses cristais no líquido sinovial de articulação com OA está associada a um quadro mais inflamatório⁽¹⁸⁾. No entanto, artropatia relacionada à presença de cristais não parece ser responsiva ao MTX, ao menos não há relatos na literatura a respeito.

Quanto à US, utilizamo-na para confirmar derrame articular visto clinicamente, pois é considerado um sinal inflamatório na OA, mas não a utilizamos ao final do tratamento, pois ela não é considerada um instrumento de avaliação para OA. Um ponto a destacar neste estudo foi a aderência dos pacientes ao tratamento proposto. Durante os 4 meses de segmentos, houve apenas uma perda em

cada grupo (6,66%), e uma delas no grupo MTX foi por apresentar um quadro de poliartrite simétrica soronegativa. Os adventos adversos relatados pelos pacientes foram poucos e sem gravidade. A queixa mais comum foi dor epigástrica seguida por náuseas, cefaléia e tontura.

CONCLUSÃO

MTX em baixa dose (7,5 mg por semana) não se mostrou superior ao placebo no tratamento de osteoartrite inflamatória de joelho durante o período de 4 meses. Talvez tenha algum efeito na redução do consumo de analgésicos.

REFERÊNCIAS

- Altman RD, Asch E, Bloch D, et al.: Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 29: 1039-49, 1986.
- Felson DT, Nainmark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF: The prevalence of knee osteoarthritis in elderly: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 30: 914-8, 1987.
- Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al.: Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 354: 795-808, 2006.
- Huskinson EC, Dieppe PA, Tucker AK, Cannell LB: Another look at osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 38: 423-8, 1979.
- Yuan GH, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K: Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 48: 602-11, 2003.
- Goldenberg DL, Egans MS, Cohen AS: Inflammatory synovitis in degenerative joint disease. *J Rheumatol* 9: 204-9, 1982.
- Shibakawa A, Aoki H, Masuko-Hongo K, Tanaka M, Nishioka K, Nakamura H: Presence of pannus-like tissue on osteoarthritic cartilage and its histological character. *Osteoarthritis Cartilage* 11: 133-40, 2003.
- Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, et al.: Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 312: 818-22, 1985.
- Rixen NP, Barrera P, van den Broek PHH, van Riel PLCM, Smits P, Rongen GA: Methotrexate modulates the kinetics of adenosine in humans *in vivo*. *Ann Rheum Dis* 65: 465-70, 2006.
- Armin S, Wolfgang LG: Low-dose methotrexate in Rheumatic diseases – efficacy, side effects, and risk factors for side effects. *Semin Arthritis Rheum* 23: 310-27, 1994.
- Mannoni A, Altman RD, Muniz OE, Serni U, Dean DD: The effects of methotrexate on normal and osteoarthritic lapine articular cartilage. *J Rheumatol* 20: 849-55, 1993.
- Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 16: 494-502, 1957.
- Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LWJ: Validation of WOMAC: a health status instrument for measuring clinical important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip and knee. *J Rheumatol* 15: 1833-40, 1998.
- Lequesne M, Mery C, Samson M: Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol* 16(Suppl 65): 85-9, 1989.
- Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsh R: Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1991-94. *J Rheumatol* 33: 2271-9, 2006.
- Pavy S, Constantin A, Pham T, et al.: Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 73(4): 388-95, 2006.
- Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, and LBvan de Putte: Combination of sulphasalazine and methotrexate *versus* the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Rheumatology* 36: 1082-8, 1997.
- Towheed TE, Hochber MC: A systematic review of randomized controlled trials of pharmacological therapy in patients with osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 27: 755-70, 1997.