

Eficácia terapêutica e segurança de metotrexato + leflunomida em pacientes colombianos com artrite reumatoide ativa refratária ao tratamento convencional

John Londono¹, Ana Maria Santos², Pedro Ivan Santos¹, Maria Fernanda Cubidez³, Claudia Guzman⁴, Rafael Valle-Oñate¹

RESUMO

Introdução: A combinação de metotrexato (MTX) + leflunomida (LFN) demonstrou ser efetiva no tratamento da artrite reumatoide (AR), mas sua segurança tem sido questionada. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança terapêutica da combinação de MTX + LFN em pacientes com AR ativa. **Métodos:** Estudo multicêntrico com 24 semanas de duração envolvendo 88 pacientes com doença ativa, apesar do tratamento regular com MTX e prednisolona. **Resultados:** Participaram do estudo 78 mulheres (88%) e 10 homens. A idade foi de $51,3 \pm 12,4$ anos, e o tempo de evolução da doença, $8,0 \pm 6,8$ anos. Os pacientes tinham doença ativa evidenciada por IQR média de 10 (7,0–13,0) nas articulações inflamadas e 14,0 (18,0–10,0) nas articulações dolorosas. As respostas ACR obtidas na semana 24 foram: ACR20: 76%; ACR50: 67,1%; e ACR70: 23,9%. Houve melhora na atividade da doença, medida pelo escore DAS-28: $5,8 \pm 1,2$ no início do estudo vs. $3,8 \pm 1,6$ na semana 24 ($P = 0,000$). O evento adverso mais significativo foi elevação das transaminases, ocorrida em oito (26%) pacientes. Oito pacientes descontinuaram o estudo devido a eventos adversos: quatro por elevação das transaminases, um por diabetes insípido, um por erupção cutânea, um por diabetes mellitus e um por dor osteomuscular. **Conclusão:** A combinação de MTX + LFN é efetiva para o tratamento de AR em pacientes que não obtiveram sucesso com o tratamento convencional. Há necessidade de rígido controle médico e laboratorial para segurança terapêutica.

Palavras-chave: metotrexato, artrite reumatoide, toxicidade medicamentosa.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica poliarticular simétrica. Com o passar do tempo, a progressão leva à destruição das articulações, deformação, diferentes níveis de incapacidade funcional e deterioração na qualidade de vida.¹ Sua prevalência varia com a população estudada.² Na Colômbia, não há uma estimativa real da prevalência de AR, exceto entre a população afro-americana na região do Pacífico, com prevalência de 0,01%.³ Os dados sobre a prevalência de AR na América Latina são escassos, e não há informação em vários países da região.

Spindler *et al.*⁴ observaram um percentual de 0,2% em Tucuman, Argentina. No Brasil, Senna *et al.*⁵ estimaram a prevalência em 0,5%. Cardiel⁶ informou uma prevalência de 0,3% na Cidade do México. Com base nesses dados, a prevalência geral na região foi estimada conservadoramente em 0,4%.⁷

Foi demonstrado que o controle apropriado da inflamação reduz os danos mostrados nas radiografias e evita a destruição de articulações. O tratamento com drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs), analgésicos e anti-inflamatórios tem sido visto como efetivo para o controle dos sintomas e a redução da progressão da lesão articular. Os resultados

Recebido em 01/10/2011. Aprovado, após revisão, em 05/09/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Suporte Financeiro: Universidad de La Sabana.

Universidad de La Sabana.

1. Reumatologista; Professor, Universidad de La Sabana

2. Bacteriologista; Professora, Universidad de Los Andes

3. Bolsista de Reumatologia, Universidad de La Sabana

4. Bolsista de Reumatologia, Universidad Militar Nueva Granada

Correspondência para: John Londono. Campus Universitario del Puente del Común, Km. 7. Autopista Norte de Bogotá D.C. CEP: 250001. Chia, Colombia.

E-mail: john.londono@unisabana.edu.co

publicados nos últimos anos demonstraram que a combinação de metotrexato (MTX) com outras DMCD é mais efetiva que a monoterapia com MTX.⁸

A leflunomida (LFN) é uma DMCD aprovada para tratamento de AR desde 1996. Como o MTX, a LFN tem efeitos antimetabólitos, inibindo a síntese das pirimidinas.⁹ Sua eficácia no tratamento da AR foi demonstrada em vários estudos.^{10,11} A combinação de MTX + LFN tem sido sugerida como efetiva para o controle da doença; porém, essa combinação não foi incluída em nenhum protocolo de tratamento, devido à possibilidade de aumento da frequência de eventos adversos hematológicos e hepáticos.¹²

A eficácia dessa combinação para o controle da AR foi previamente demonstrada em vários estudos de pacientes com resposta inadequada ao MTX. Os efeitos adversos informados nesses estudos não foram consistentes, embora aparentemente muitos deles fossem secundários, desaparecendo com a redução da dose ou com a descontinuação da medicação.¹³⁻¹⁵

O Consenso Brasileiro sobre tratamento da AR enfatiza a necessidade de tentar uma segunda DMCD antes de introduzir um agente biológico.¹⁶ Embora o custo seja um aspecto muito relevante na tomada de decisão sobre o tratamento da AR, essa não é a principal razão para o uso da combinação MTX + LFN. O uso prolongado dessas DMCDs, isoladamente ou combinados, é provavelmente mais seguro quando comparado a agentes biológicos, embora não existam dados seguros sobre essa suposição.

Os resultados do presente estudo podem ajudar a estabelecer o real potencial dessa combinação entre os possíveis tratamentos atuais da AR na Colômbia e em outros países da América Latina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Este foi um estudo multicêntrico, aberto, não controlado, com duração de 24 semanas. O estudo foi realizado entre janeiro e dezembro de 2009 em 10 centros colombianos que oferecem tratamento reumatológico. O principal objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança da adição de LFN aos regimes terapêuticos de pacientes com AR que continuavam a exibir atividade inflamatória, apesar da terapia combinada com MTX, glicocorticoides e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

População

Foram incluídos 88 pacientes com mais de 18 anos de idade, com diagnóstico de AR estabelecido pelos critérios do

American College of Rheumatology (ACR),¹⁷ firmados pelo menos 12 meses antes do início do estudo, com menos de 15 anos de evolução e cuja doença permanecia ativa apesar de regularmente tratada nos últimos três meses. Consideramos tratamento regular a combinação de glicocorticoides em baixa dose (≤ 10 mg/dia de prednisona), MTX na dose $\geq 12,5$ mg/semana e AINEs e/ou paracetamol na dose de 2 g/dia. Incluímos pacientes que, além desses tratamentos, também haviam sido medicados com doses estáveis de 250 mg/dia de cloroquina ao longo dos últimos três meses.

Definimos atividade da doença pelas recomendações do ACR.¹⁸ Incluímos no estudo apenas os pacientes com capacidade de compreender e preencher os formulários relacionados à qualidade de vida (*Short Form 12*, SF-12), capacidade funcional (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ-DI), atividade da doença (Escala Visual Analógica, EVA 0–10 cm), eficácia terapêutica e segurança com relação ao tratamento.

Foram excluídos os pacientes com comorbidades importantes: úlcera peptídica ativa, consumo de álcool em volumes superiores a 30 cc/semana, hepatite viral, hepatopatia obstrutiva, imunodeficiência, tratamento com rifampicina, nefropatia crônica e insuficiência cardíaca congestiva. Também excluímos pacientes com níveis das transaminases superiores a 1,5 vezes o controle, níveis de creatinina sérica $> 1,5$ mg/dL, excreção calculada de creatinina $< 55\%$ e contagem de leucócitos $< 3.500/\text{mm}^3$, além de gestantes e mulheres amamentando.

Adicionamos LFN aos protocolos previamente descritos para todos os pacientes. A dose inicial foi de 100 mg durante três dias; em seguida, a medicação foi mantida na dose de 20 mg/dia. Registramos as informações laboratoriais a cada consulta, como parte da avaliação dos efeitos adversos. No presente estudo, utilizamos LFN fabricada pelo PROCAPS Laboratories na apresentação farmacêutica de cápsulas gelatinosas moles, aprovadas para uso na Colômbia pelo *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos* (INVIMA), sob o número de registro sanitário 2006M-005987.

Avaliação da eficácia clínica

O principal desfecho avaliado compreendia os resultados de ACR20. Também consideramos os resultados de ACR50 e ACR70.

Avaliação da segurança

A segurança foi medida pelo número de eventos adversos informados em cada consulta, avaliação física e dados laboratoriais

– hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), transaminases, nitrogênio ureico (BUN), creatinina e urinálise.

Uma elevação nos níveis das transaminases superior a 3 vezes implicava na remoção do estudo. Uma elevação persistente ≥ 2 mas ≤ 3 vezes o valor normal implicava na redução da dose de MTX para 7,5 mg/semana, ou na redução da dose de LFN para 10 mg/dia. Os regimes eram modificados sequencialmente, a critério do investigador, que indicava qual seria a medicação inicialmente reduzida. Havendo persistência da elevação nesse nível (≥ 2 mas ≤ 3 vezes o valor normal) apesar da modificação da dose para os dois medicamentos, o paciente era excluído do estudo, a critério do investigador.

Análise estatística

Utilizamos medidas de dispersão e de tendência central para as variáveis quantitativas, e frequências e percentuais para as variáveis qualitativas. Para as comparações das variáveis quantitativas com a distribuição paramétrica, utilizamos o teste *t* de Student para amostras correlatas e o teste de postos com sinais de Wilcoxon para variáveis com distribuição não paramétrica. Para as variáveis qualitativas, utilizamos o teste do χ^2 com a correção de Fisher, quando apropriado. Utilizamos um nível de significância de $P \leq 0,05$ e intervalos de confiança de 95%.

Aspectos éticos

O estudo seguiu as normas estabelecidas pela Declaração de Helsinque, Orientações para a Boa Prática Clínica e Resolução 8430 (1993) do Ministério da Proteção Social da Colômbia. O estudo foi aprovado pela Comissão Central de Ética em Investigações Clínicas do Departamento de Medicina da Universidad de La Sabana. Todos os pacientes assinaram um formulário de consentimento informado e a confidencialidade foi rigidamente preservada.

Aspectos operacionais

A Unidade de Investigações Clínicas da Universidad de La Sabana é o setor para investigações clínicas e farmacológicas autorizado pelo INVIMA para realizar esse tipo de investigação, do mesmo modo que todas as instituições participantes. A Unidade cumpre todos os procedimentos e satisfaz a todos os regulamentos estabelecidos em 2008 pela Resolução 2378 do Ministério de Proteção Social da Colômbia. O estudo foi aprovado e supervisionado pela subdivisão de Medicamentos Biológicos do INVIMA, tendo cumprido todas as exigências legais colombianas aplicáveis a esse tipo de estudo.

RESULTADOS

Características demográficas

No total, foram incluídos 88 pacientes: 78 mulheres (88,6%) e 10 homens (11,3%). As características gerais da população e as histórias de doença estão resumidas na Tabela 1.

Com relação à história dos pacientes, 24 (37,5%) tinham história familiar de AR, 18 (22%) de hipertensão arterial, nove (11,2%) de úlcera péptica, 11 (13,7%) de consumo de álcool e seis (7,5%) de tabagismo. Os medicamentos recebidos no início do estudo foram: MTX, 88 (100%), $15,6 \pm 3,4$ mg/semana; prednisolona, 49 (55%), $7,8 \pm 4,3$ mg/dia; e cloroquina, 29 (32%), $225,9 \pm 52,9$ mg/dia.

Mudanças na atividade da doença

Com início na semana 6 e continuando até a semana 24, houve diferenças significativas ($P = 0,000$) no número de articulações doloridas, no número de articulações inflamadas, na duração da rigidez matinal, na avaliação global da atividade da doença pelo paciente e pelo médico, e na fadiga quando comparados aos valores basais. Três pacientes permaneceram com contagem elevada de articulações inchadas e doloridas durante todo o acompanhamento, mas continuaram no estudo por decisão do pesquisador, graças à melhora em outros parâmetros, inclusive no funcionamento físico e na qualidade de vida (Tabela 2).

Tabela 1

Informações gerais

Variável	n (%)
População	88
Gênero M/F	10/78 (11–89)
Idade, média \pm DP (anos)	$51,3 \pm 12,4$
Idade no início, média \pm DP (anos)	$43 \pm 12,4$
Tempo de evolução, média \pm DP (anos)	$8 \pm 6,8$
Demora do diagnóstico, média \pm DP (meses)	21 ± 32
Consultas ao reumatologista no último ano	3 (0–12)
Nível educacional	
Secundário	60 (69%)
Profissional	27 (31%)
Manifestações extra-articulares	
Sicca	12 (14%)
Nódulos	21 (24%)
Marcadores da doença	
Teste anti-CCP positivo	67 (77%)
Teste positivo para artrite reumatoide	63 (72,5%)

Tabela 2

Melhora na atividade da doença

Atividade	Basal	Semana 6	Semana 12	Semana 18	Semana 24
Articulações dolorosas, mediana (IQR)	14,0 (18–10)	7,0 (2–10)	4,0 (2–6)	4,0 (1–6)	3,0 (0–5)
Articulações inchadas, mediana (IQR)	10,0 (7–13)	4,0 (1–8)	4,0 (1–6)	2,0 (1–5)	2,0 (0–4)
Rigidez matinal (min.)	72,6 ± 57,5	29,0 ± 34,2	22,8 ± 30,4	26,6 ± 41,4	15,6 ± 22,3
Atividade pelo paciente	6,9 ± 2,1	4,4 ± 2,2	3,8 ± 2,2	3,7 ± 2,2	3,4 ± 2,1
Atividade pelo médico	6,4 ± 1,8	4,0 ± 1,9	3,6 ± 1,6	3,4 ± 1,9	2,9 ± 1,8
Fadiga	5,6 ± 2,7	4,3 ± 2,4	3,6 ± 2,5	3,7 ± 2,5	2,9 ± 2,0
Dor	6,9 ± 2,1	4,5 ± 2,2	4,0 ± 2,3	3,4 ± 2,3	3,3 ± 2,0

P = 0,000 iniciando a partir da semana 6 em todas as variáveis.

Tabela 3

Avaliação da mudança na qualidade de vida

	Basal	Semana 6	Semana 12	Semana 18	Semana 24
Funcionamento físico	30,6	53,5	54,6	57,6	60,8
Papel físico	22,9	52,8	58,2	59,4	65,7
Dor física	39,1	66,2	70,0	67,8	71,3
Saúde geral	23,9	44,4	45,9	48,6	51,1
Vitalidade	48,5	61,1	63,1	67,1	74,8
Funcionamento social	49,0	62,3	65,4	67,8	69,0
Papel emocional	22,5	60,6	67,5	60,9	66,8
Saúde mental	43,4	62,0	65,0	61,6	64,6
Saúde física, total	26,5	54,2	57,1	58,2	62,3
Saúde mental, total	41,0	61,5	65,1	64,3	66,2
SF-12 total	33,9	58,1	61,1	61,4	64,2

P = 0,000 começando a partir da semana 6 em todos os componentes.

Mudança na capacidade funcional e na qualidade de vida

O funcionamento físico dos pacientes, medido pelo HAQ-DI, demonstrou melhora significativa e contínua a partir da semana 6, quando comparado com a avaliação basal; essa melhora foi mantida até o final do estudo (valor basal: 0,91 ± 0,53; semana 6: 0,43 ± 0,42; semana 12: 0,39 ± 0,44; semana 18: 0,35 ± 0,27; e semana 24: 0,32 ± 0,41). Considerados individualmente, oito (11,3%) pacientes não melhoraram, 26 (36,6%) melhoraram menos de 0,5 ponto e 37 (52%) melhoraram mais de 0,5 ponto. Ao final do estudo, 17 (24%) pacientes tinham alcançado um escore HAQ-DI igual a 0.

Segundo medição pelo SF-12, houve melhora significativa da qualidade de vida em todos os domínios, começando na semana 6 e continuando até a avaliação final (Tabela 3).

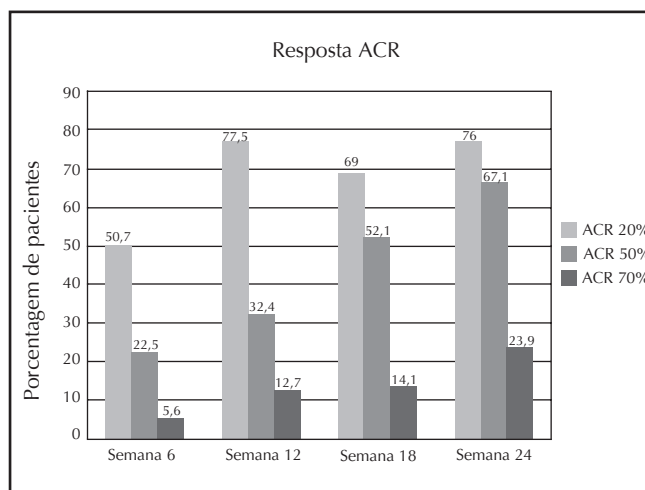


Figura 1
Resposta ACR.

Resposta ACR

Depois da semana 6 com o tratamento combinado de MTX + LFN, 50,7% alcançaram ACR20, 22,5% ACR50 e 5,6% ACR70. Depois de 24 semanas de tratamento, 76% dos pacientes alcançaram ACR20, 67,1% ACR50 e 23,9% ACR70 (Figura 1).

Embora o escore do Índice de atividade da doença (DAS-28, *Disease Activity Score*) não tenha sido considerado como variável primária para a avaliação da melhora na atividade da doença, houve redução significativa, com início na semana 6, e que foi mantida até o final do estudo: $5,8 \pm 1,2$ no início do estudo; $4,3 \pm 1,3$ na semana 12; e $3,8 \pm 1,6$ na semana 24 ($P = 0,000$).

Segurança

Dos 88 pacientes, 72 completaram o estudo. Quatro pacientes abandonaram voluntariamente a pesquisa, e outros quatro não puderam continuar o acompanhamento. Foram comunicados 30 eventos adversos: queixas gastrointestinais (pirose, dispepsia e diarreia) em 12% dos pacientes; elevação dos níveis das transaminases em 10% dos pacientes; queixas respiratórias (resfriado comum e pneumonia adquiridos na comunidade) em 6% dos pacientes; e alopecia em 13% dos pacientes. Nos pacientes com transaminases elevadas, ajustamos as doses de MTX e/ou LFN de acordo com o protocolo.

As anormalidades laboratoriais mais comuns foram enzimas hepáticas elevadas. Quatro pacientes desistiram do estudo devido aos níveis persistentemente elevados das transaminases. O acompanhamento desses pacientes demonstrou normalização dos níveis enzimáticos elevados depois da descontinuação das medicações. Quatro outros pacientes foram excluídos por causa de diabetes insípido, diabetes melito, dores osteomusculares e erupção cutânea. Um paciente teve redução na contagem de leucócitos para menos de 1.500 mm^3 , mas se recuperou com a redução da dose de LFN para 10 mg/dia (Tabela 4).

Foram observados aumentos nos níveis de AST e/ou ALT entre 1,2 e 2 vezes o valor normal em 43 pacientes (48%); 17 pacientes (23%) exibiram elevações de AST, e 26 pacientes (35%) exibiram elevações de ALT (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Apesar do maior volume de informações nos últimos anos acerca do uso combinado de MTX + LFN no tratamento da AR,^{19,20} ainda não foi publicado nenhum estudo avaliando a eficácia terapêutica e a segurança dessa alternativa na população colombiana ou em outras populações latino-americanas.

Tabela 4

Eventos adversos

Eventos	n (%)
Níveis das transaminases elevados	8 (26%)
Alopecia	4 (13%)
Erupção	2 (6,6%)
Dispepsia	2 (6,6%)
Leucopenia	1 (3%)
Mialgia	1 (3%)
Úlceras orais	1 (3%)
Pneumonia	1 (3%)
Dor osteomuscular	1 (3%)
Descompensação diabética	1 (3%)
Diabete insípido	1 (3%)
Infecção respiratória leve	1 (3%)
Trauma	1 (3%)
Artrite	1 (3%)
Dedo em gatilho	1 (3%)
Dor abdominal	1 (3%)
Ligeira elevação da creatinina	1 (3%)
Diarreia	1 (3%)

Tabela 5

Pacientes com transaminases elevadas

UI/dL	AST	ALT	FA
Normal	48 (65%)	38 (52%)	56 (76%)
> 1,2 a ≤ 2	17 (23,2%)	26 (35,6%)	12 (16,4%)
> 2 a ≤ 3	3 (4,1%)	6 (8,2%)	2 (2,73%)
> 3	5 (6,8%)	3 (4,1%)	0

*ALT: alanina aminotransferase; *AST: aspartato aminotransferase; *FA: fosfatase alcalina.

No presente estudo, incluímos pacientes com AR estabelecida que não respondiam adequadamente ao tratamento com MTX ou a uma combinação de MTX e medicamentos antimaláricos. Na Colômbia, essas duas medicações são frequentemente utilizadas por reumatologistas como tratamentos de primeira linha, juntamente com baixas doses de glicocorticoides e AINEs.²¹

Os estudos clínicos iniciais das terapias combinando MTX com outras DMCDs chegaram a resultados desapontadores, provavelmente devido às baixas doses de MTX utilizadas. Estudos mais recentes demonstraram melhor eficácia terapêutica, sem aumento significativo dos eventos adversos.^{22,23}

A LFN é uma DMCD cuja ação principal é a inibição da biossíntese das pirimidinas, o que limita a proliferação de linfócitos T ativados.²⁴ O MTX opera por meio de vários mecanismos, inclusive por inibição da biossíntese das purinas, inibição da síntese das poliaminas celulares, modulação da atividade das citocinas, liberação de adenosina e ativação da apoptose celular. O sinergismo potencial já observado em estudos *in vitro* sugere que a combinação de MTX + LFN possa ser útil no tratamento para AR.²⁵

Ao longo do tempo, surgiram algumas questões em relação ao uso da LFN, particularmente em combinação com o MTX. A despeito das opiniões conflitantes, no entanto, Weinblatt demonstrou que a combinação é mais efetiva e segura que a monoterapia com MTX ou LFN.¹² Transcorridos nove meses de tratamento, 57% dos pacientes obtiveram uma resposta ACR20; essa resposta se manteve durante 3 meses até o término do estudo. Resultados similares foram publicados por Van Riel.²⁶

Os resultados de um estudo randomizado de Kremer demonstraram que a combinação de MTX + LFN é superior à monoterapia com MTX. Um total de 46,2% dos pacientes medicados com a combinação obtiveram resposta ACR20 depois de 24 semanas de tratamento, em comparação com 19,5% dos pacientes medicados exclusivamente com MTX. ACR50 foi obtido em 26,2% e 6% dos pacientes, respectivamente, e as respostas ACR70 foram 10% e 2,3%, respectivamente.¹⁴

As respostas ACR a seguir foram observadas nas semanas 6, 12, 18 e 24 do presente estudo: 50,7%, 77,5%, 69,0% e 76,0%, respectivamente, para ACR20; 22,5%, 32,4%, 52,1% e 67,1%, respectivamente, para ACR50; e 5,6%, 12,7%, 14,1% e 23,9%, respectivamente, para ACR70. O percentual de pacientes que alcançaram uma resposta ACR20 aumentou rapidamente e se manteve durante o período de acompanhamento. Houve aumento nas respostas ACR50 e ACR70, à medida que o estudo prosseguia. Provavelmente em decorrência do breve período de acompanhamento, nenhum paciente obteve remissão, embora tenha havido melhora significativa nas variáveis relacionadas à atividade inflamatória da doença, começando com as primeiras semanas de acompanhamento.

Em nosso estudo, os percentuais de respostas ACR20, ACR50 e ACR70 foram maiores em relação a estudos prévios. É importante enfatizar que os pacientes incluídos no presente estudo tinham, em média, $8 \pm 6,8$ anos de evolução da doença, tendo demonstrado que eram refratários ao tratamento estável com uma combinação de MTX, glicocorticoides em baixa dose, DMCDs e antimaláricos. Lee *et al.*¹⁹ publicaram respostas ACR20, ACR50 e ACR70 superiores às observadas

em nosso estudo, o que aparentemente está relacionado ao tempo de evolução da doença e à ausência do uso prévio de DMCD.

No que diz respeito ao DAS-28, considerado indicativo de melhora clinicamente significativa quando ocorre mudança do valor prévio $\geq 1,2$, houve melhora acima desse limiar a partir da semana 12 até a semana 48 em nosso estudo, sugerindo mobilização de um estado de atividade intensa para um estado entre atividade leve e moderada. Esses resultados tiveram correlação com os observados pela mensuração da capacidade funcional com o HAQ-DI.

Os resultados do HAQ-DI demonstraram melhora funcional significativa nos pacientes, começando nas primeiras semanas, com manutenção até o final do estudo. Um total de 35 pacientes (52%) obteve redução superior a 0,5 na semana 24. Quatro desses pacientes obtiveram um escore HAQ-DI igual a 0.

Até o final do estudo, a distribuição dos valores basais de HAQ-DI demonstrou que o tratamento combinado de MTX + LFN reduziu expressivamente a deterioração funcional e a incapacitação causadas pela AR.

A eficácia da combinação também ficou evidente na mudança da qualidade de vida, conforme avaliação pelo SF-12. Houve melhora em todos os componentes a partir da semana 6 até o final do estudo. Todas essas diferenças foram estatisticamente significativas. Esses resultados foram consistentes com os obtidos em outros estudos, que informaram o mesmo fenômeno desde a primeira semana de tratamento com LFN, embora sem esclarecimento das razões para a mudança.^{12,14,27}

Com relação à segurança, a combinação de MTX + LFN foi razoavelmente bem-tolerada. Dos 88 pacientes que iniciaram o estudo, 72 (81,2%) completaram o período de acompanhamento de 24 semanas; três pacientes retiraram seu consentimento informado e quatro tiveram de descontinuar o acompanhamento devido a mudanças nas empresas seguradoras. Na Colômbia, os pacientes mudam de seguradora de saúde em média a cada 18 meses; isso traz problemas de continuidade, quando são tratados pacientes com doenças crônicas.

No presente estudo não houve efeitos adversos graves relacionados ao tratamento com LFN, conforme já havia sido publicado, como mortes, hospitalização prolongada, sepse, infecções graves ou insuficiência hepática.²⁸⁻³⁰ É possível que o tamanho da amostra e o período de acompanhamento relativamente curto não tenham permitido a detecção dessas complicações.

Houve elevações significativas nos níveis das transaminases (mais de 3 vezes o limite normal) em oito pacientes (9%), quatro dos quais desistiram do estudo. Os eventos clínicos adversos relatados foram transtornos gastrintestinais, sintomas

respiratórios e sintomas relacionados à pele – todos consistentes com os descritos em estudos precedentes.^{12,31–33}

Certamente, é preocupante o potencial hepatotóxico da combinação de MTX + LFN. Em um estudo de Kremer, os pacientes que foram trocados de placebo para LFN sem dose de ataque demonstraram elevações de 13,7% para AST e de 14,6% para ALT, embora essas elevações tivessem sido menos frequentes que naqueles pacientes medicados com LFN desde o início e com uma dose de ataque (AST 16,9% e ALT 31,5%).

Nesses estudos ocorreu reversão de todos os níveis elevados das transaminases, sem intervenção por redução da dose ou suspensão da medicação. Em nosso estudo, o protocolo obrigava à suspensão de MTX se ocorresse elevação das transaminases em 3 vezes; no caso de elevação ≥ 2 mas ≤ 3 , o protocolo exigia a redução da dose de MTX para 7,5 mg/semana, ou uma redução da dose de LFN para 10 mg/dia, a critério do investigador. Depois da redução ou da remoção das doses de MTX e/ou LFN, houve normalização dos níveis das enzimas hepáticas, em comparação com controles laboratoriais, dentro de 4 e 8 semanas – conforme ocorreu em outros estudos.^{33,34}

Recentemente, Alves publicou os resultados da monitoração de 71 pacientes com AR durante oito meses: 36,6% estavam usando 20–25 mg/semana de MTX exclusivamente, enquanto 63,4% usavam 20–25 mg/semana de MTX + 20 mg/dia de LFN. Dos pacientes em terapia combinada, 11,1% tinham níveis anormais das enzimas hepáticas *versus* 11,5% dos pacientes em monoterapia. Não foi observada diferença entre pacientes tratados exclusivamente com MTX ou em combinação com LFN. Os autores concluíram que geralmente a combinação de MTX + LFN em pacientes com AR é segura e bem-tolerada.¹³ Apesar disso, enfatizamos o risco de toxicidade hepática com o uso da combinação, além da necessidade de uma rígida monitoração dos níveis das transaminases. Esse monitoramento é necessário desde o início do tratamento e durante todo o período terapêutico. Do mesmo modo, os médicos devem evitar o uso dessa combinação em pacientes que já tiveram doença hepática, ou naqueles com fatores de risco adicionais para hepatotoxicidade.

A dispepsia é outro efeito adverso frequentemente informado entre pacientes medicados com MTX + LFN, com incidência que pode chegar a 16,7%.¹⁴ Em nosso estudo, utilizamos a apresentação farmacêutica de cápsula gelatinosa mole, aprovada para uso na Colômbia desde 2006 pelo INVIMA, sob o número de registro M-0005987. Embora o tamanho da amostra não nos tenha permitido confirmar, parece haver uma

relação entre tolerância gastrointestinal adequada e apresentação farmacêutica.

Ao iniciar o tratamento, utilizamos uma dose de ataque de LFN. Doses de ataque estão associadas com maior incidência de efeitos colaterais, particularmente náusea e diarreia. Atualmente, em alguns países é prática comum omitir a dose de ataque; isso parece ter aumentado a aceitação do tratamento pelos pacientes. Embora haja necessidade de validar esses achados, a omissão da dose de ataque pode melhorar a tolerabilidade da combinação de MTX + LFN.³⁵

Nosso estudo não acompanhou a progressão da doença por meio de radiografias devido às dificuldades de padronização das leituras radiográficas em nosso ambiente de estudo. Não obstante, foi previamente demonstrada de maneira convincente uma redução radiográfica das lesões para o tratamento com MTX ou LFN como monoterapia.^{10,34}

A combinação de MTX + LFN pode ser considerada uma opção terapêutica para pacientes com respostas incompletas à monoterapia com MTX ou a outras combinações de MTX + DMCDs que tenham se revelado ineficazes ou não bem-toleradas. O impacto econômico no sistema de saúde que essa combinação poderia representar, como etapa prévia à adição de agentes biológicos em pacientes refratários ao tratamento convencional, exige validação em estudos com maior número de pacientes e com acompanhamento mais longo. Mas um estudo prévio tratando dos custos médicos diretos da AR na Colômbia sugeriu que a combinação de MTX + LFN pode ser uma alternativa para regimes mais dispendiosos, com um custo anual médio de US\$ 1.381.³⁶ Recentemente, nosso grupo publicou dados sobre os custos anuais do tratamento de pacientes com AR em relação a gravidade da doença e medicamentos utilizados. Um paciente que seja moderadamente ativo e necessite do uso de MTX + LFN tem uma despesa anual variando entre US\$ 1.821 e US\$ 7.716, enquanto esse mesmo paciente, tratado com agentes biológicos anti-TNF- α , tem uma despesa anual entre US\$ 31.931 e US\$ 123.661.³⁷ O uso da combinação de MTX + LFN poderia ser uma alternativa terapêutica mais econômica para pacientes com AR moderada a grave.

Os resultados de eficácia do presente estudo sugerem que a combinação de MTX + LFN proporciona benefícios clínicos potenciais, com tolerabilidade aceitável, embora a elevação das enzimas hepáticas exija monitoração cuidadosa e frequente dos níveis das transaminases. No entanto, ao serem interpretados os resultados obtidos nesse estudo, é necessário considerar que o tamanho da amostra e o período de acompanhamento são insuficientes para que venham a ocorrer todos os graves eventos adversos possíveis que podem ser gerados pela combinação de MTX + LFN.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Carlos Bustamante e ao Dr. Carlos Granados, pelas recomendações técnicas e metodológicas que nos permitiram desenvolver adequadamente este projeto. A Renato Guzmán, León Felipe Jaramillo, Fernando Medina, José Fernando Molina, Juan José Jaller, Elias Forero, Javier Ramírez, Mauricio Abello, William Otero, Mario Díaz, Edgardo Tobías, Patricia Vélez e María Jose Janaut, que participaram como investigadores principais em cada um dos centros realizadores da investigação.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Yelin E, Meenan R, Nevitt M, Epstein W. Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social, and work factors. *Ann Intern Med* 1980; 93(4):551–6.
2. Lawrence R, Helmick C, Arnett F, Deyo R, Felson D, Giannini E *et al.* Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal. *Arthritis Rheum* 1998; 41(5):778–99.
3. Anaya JM, Correa PA, Mantilla RD, Jimenez F, Kuffner T, McNicholl JM. Rheumatoid arthritis in African Colombians from Quibdo. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 31(3):191–8.
4. Spindler A, Bellomio V, Berman A, Lucero E, Baigorria M, Paz S *et al.* Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina. *J Rheumatol* 2002; 29(6):1166–70.
5. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004; 31(3):594–7.
6. Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(5):617–24.
7. Cardiel MH. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(Suppl 2):ii7–ii22.
8. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ *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(20):1287–91.
9. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V *et al.* Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999; 93(3):198–208.
10. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G *et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999; 159(21):2542–50.
11. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A *et al.* Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999; 353(9149):259–66.
12. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M *et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7):1322–8.
13. Alves JA, Fialho SC, Morato EF, Castro GR, Zimmermann AF, Ribeiro GG *et al.* Liver toxicity is rare in rheumatoid arthritis patients using combination therapy with leflunomide and methotrexate. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(2):141–4.
14. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE *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(9):726–33.
15. Furst D, Luggen M, Thompson A, Coleman J. Adding leflunomide to patients with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate improves physical function and health-related quality of life *Arthritis Rheum*. [Abstract]. 2000; 43:S344.
16. Bertolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FACd, Laurindo IM *et al.* Update on the Brazilian Consensus for the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Ver Bras Reumatol* 2007; 47:151–9.
17. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315–24.
18. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C *et al.* American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(6):727–35.
19. Lee SS, Park YW, Park JJ, Kang YM, Nam EJ, Kim SI *et al.* Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009; 38(1):11–4.
20. Antony T, Jose VM, Paul BJ, Thomas T. Efficacy and safety of leflunomide alone and in combination with methotrexate in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Indian J Med Sc* 2006; 60(8):318–26.
21. Uribe-Caballero CV, Chalem P, Londoño J. Tratamiento de la Artritis Reumatoide en Colombia. Aplicación práctica de los conceptos teóricos por parte de los reumatólogos colombianos. *Rev Colomb Reumatol* 2002; 9(4):242–50.
22. Mottonen TT, Hannonen PJ, Boers M. Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(6 Suppl 18):S59–65.
23. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G *et al.* Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(3):137–41.
24. Cherwinski HM, Cohn RG, Cheung P, Webster DJ, Xu YZ, Caulfield JP *et al.* The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275(2):1043–9.
25. Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum* 1996; 39(12):1951–60.
26. Van Riel P. Leflunomide improves the clinical response in patients with active rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(6):695–6.

27. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C *et al.* Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 1999; 42(9):1870–8.
28. Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf* 2009; 32(12):1123–34.
29. 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(2):628–34.
30. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(11):2396–404.
31. Weinblatt ME, Dixon JA, Falchuk KR. Serious liver disease in a patient receiving methotrexate and leflunomide. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11):2609–11.
32. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, de la Serna R, Zerbini CA, Brin S *et al.* Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. *J Rheumatol* 2003; 30(12):2572–9.
33. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P *et al.* Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2003; 30(6):1182–90.
34. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7):1100–4.
35. Maddison P, Kiely P, Kirkham B, Lawson T, Moots R, Proudfoot D *et al.* Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(3):280–6.
36. Pineda-Tamayo R, Arcila G, Restrepo P, Tobón GJ, Camargo J, Anaya JM. Costos médicos directos dela artritis reumatoide temprana. *Rev Colomb Reumatol* 2005; 11(2):89–96.
37. Mora C, Gonzalez A, Diaz J, Quintana G. Financial cost of early rheumatoid arthritis in the first year of medical attention: three clinical scenarios in a third-tier university hospital in Colombia. *Biomedica* 2009; 29(1):43–50.