



**AValiação DOS EFEITOS ADVERSOS DE PACIENTES COM ARTRITE
REUMATOIDE EM USO DO METOTREXATO: UM ESTUDO PILOTO¹**

**VALUATION OF ADVERSE EFFECTS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS USING
METHOTREXATE: A PILOT STUDY**

**Bruna Wiest², Isabella Stivanin Lacerda³, Lenara Schalanski Krause⁴, Cassiano Andrei
Dos Santos Queiroz⁵, Raida Ahmad Musa Mheisen Husein⁶, Christiane de Fátima Colet⁷**

¹ Estudo de Desenvolvimento pelo Projeto de Pesquisa em uso de Medicamentos e Plantas Medicinais da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ).

² Aluna de graduação do curso de farmácia da Unijuí - Bolsista de iniciação científica CNPQ/UNIJUÍ.

³ Aluna de graduação do curso de medicina da Unijuí - Bolsista de programa institucional de iniciação científica FAPERGS/UNIJUÍ.

⁴ Aluna de graduação do curso de farmácia da Unijuí - Bolsista de iniciação tecnológica CNPQ/UNIJUÍ.

⁵ Aluno de graduação do curso de farmácia da Unijuí - Bolsista do Programa Institucional de Iniciação Tecnológica CNPQ/UNIJUÍ.

⁶ Médica. Mestre em Atenção Integral à Saúde UNIJUÍ/UNICRUZ.

⁷ Professora Orientadora, Farmacêutica, Doutora em Ciências Farmacêuticas, professora da UNIJUÍ, dos mestrados de Sistemas Ambientais e Sustentabilidade, e Atenção Integral à Saúde, e dos cursos de Graduação da saúde. chriscolet@yahoo.com.br.

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune, crônica e inflamatória que afeta aproximadamente 1% da população mundial e tem como uma característica inflamação nas articulações e no tecido sinovial levando assim a má qualidade de vida do portador, erosão óssea destruição do tecido, dor e deformidades (GOELDNER *et al.*, 2011).

Tendo em vista a patogênese desconhecida da AR, se faz necessário iniciar um tratamento com medicamentos que controlam os sintomas da doença como: antiinflamatórios não esteroidais e aqueles que atuam sobre a sua progressão entre eles anti reumáticos sintéticos, biológicos e imunossupressores, como o metotrexato (MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010).

O metotrexato, atualmente, representa a primeira linha de escolha terapêutica entre os medicamentos que agem modificando o curso da doença, em especial nas doenças autoimunes como as reumáticas, especialmente em pacientes com artrite reumatoide (PEREIRA *et al.*, 2009). Ainda, efeitos adversos são experimentados por 30 a 80% dos pacientes, que podem se



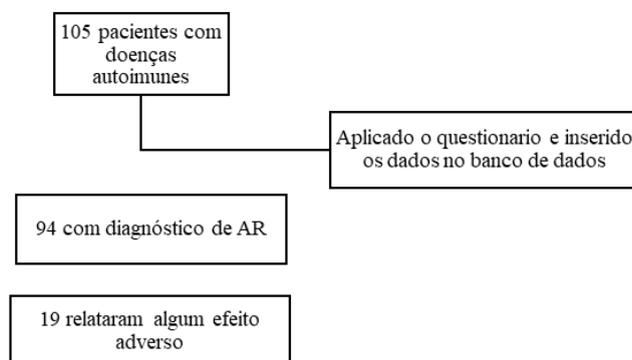
desenvolver em qualquer estágio do tratamento, mesmo após os 30 anos. Embora esses efeitos possam ser constantes, geralmente são leves e bem tolerados (CARNEIRO *et al.*, 2013).

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar os efeitos adversos de usuários de metotrexato com artrite reumatoide de uma clínica reumatológica.

METODOLOGIA

Trata-se de estudo transversal, quantitativo e analítico. A amostra desta pesquisa foi constituída por pacientes de uma clínica particular do município de Ijuí/RS. Os critérios de inclusão foram: ter diagnóstico médico de AR, a partir dos critérios EULAR (2010), ter relatado algum efeito adverso, ser maior de 18 anos e aceitar participar da pesquisa. O critério de exclusão foi possuir outras doenças autoimunes inflamatórias e não ter diagnóstico de algum efeito colateral. A coleta de dados foi realizada entre os meses de dezembro de 2021 a junho de 2022. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI), com o número do parecer 5.036.187/2021. A descrição da inclusão dos pacientes na pesquisa está apresentada no fluxograma 1.

Fluxograma 1. Fluxograma de inclusão de pacientes na pesquisa.



Legenda: Artrite reumatóide (AR); estresse oxidativo (EO); metotrexato (MTX)

Os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes foram coletados através de um questionário, no momento da consulta médica, pela bolsista.



Os dados foram armazenados no programa Microsoft Excel e posteriormente realizadas análises no software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) versão 23.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Participaram do estudo 19 pacientes com diagnóstico AR, todas mulheres, com idade média de 56,69 anos (máximo 77 e mínimo 42 anos), a raça mais frequente é branca (68,4%), sendo 10,5% de cor preta e 21,1% parda . Tais dados estão em consonância a estudos que demonstram que a prevalência da artrite reumatoide é estimada em 0,5%–1% da população, com predomínio em mulheres (BRASIL, 2017).

Desses pacientes, 16 (84,2%) tiveram como efeito adverso relatados: náuseas, 11 (57,9%);dor estomacal, 3 (15,8%); insônia, 2 (10,5%); além de alergia cutânea, fraqueza, sonolência e tristeza, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Perfil dos efeitos adversos de pacientes com Artrite Reumatóide em uso do MTX. n=19, 2022.

Efeitos adversos	Sim		Não	
	n	%	n	%
Náusea	16	84,2	3	15,8
Dor estomacal	11	57,9	8	42,1
Insônia	3	15,8	16	84,2
Tristeza	2	10,5	17	89,5
Fraqueza	2	10,5	17	84,5
Sonolência	2	10,5	17	84,5
Alergia cutânea	2	10,5	17	89,5
Taquicardia	1	5,3	18	94,7
Visão embaçada	1	5,3	18	94,7
Diarreia	1	5,3	18	94,7

Esses dados estão de acordo com o estudo de Borman e Pinar *et al.* (2015) que dos 64 pacientes, 36 apresentaram efeitos adversos como a toxicidade gastrointestinal, o mais relatado no tratamento com MTX, corroborando com os achados deste estudo. Estima-se que as variabilidades genéticas possam influenciar nos efeitos colaterais, e encontrou-se que os



polimorfismos TS2R e TS3R eram semelhantes em pacientes com e sem eventos adversos relacionados com o MTX. Não se correlacionaram com a toxicidade ao MTX em pacientes com AR que recebem suplementação de ácido fólico. São necessários mais estudos para esclarecer os polimorfismos que podem ser responsáveis pela toxicidade do MTX em pacientes com AR, sendo esta uma perspectiva de continuidade deste estudo.

Kalantzis *et al.* (2005), relataram que os efeitos não estão relacionados à idade e duração do tratamento. E os principais efeitos incluem náusea, vômito, desconforto abdominal, dor, perda de peso e diarreia. A náusea, como já abordado, é o efeito mais comum, pode ser mediada pelo sistema nervoso central. Os antieméticos geralmente não aliviam esses sintomas, mas a suplementação de folato, a redução da dose ou a mudança da administração oral para parenteral podem ser eficazes. Não há relatos de pacientes segundo nosso banco de dados sobre o uso da suplementação de folato.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo conclui que para alcançar um regime com menos efeitos colaterais, é necessária a administração de MTX com dose adequada e uma cuidadosa inspeção pré-tratamento. São necessários estudos adicionais para esclarecer as razões e a variabilidade genética que podem ser responsáveis pelas reações adversas ao MTX em pacientes com AR.

Diante do exposto, necessita-se de novos estudos que possam confirmar que tais efeitos adversos estão relacionados com MTX e formas de evitar tais sintomas, que é uma perspectiva para a continuidade do presente estudo.

Palavras-chave: Variabilidade genética. Doenças autoimunes. Efeito adverso.

AGRADECIMENTOS

CNPQ/UNIJIÚ

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALETAHA D; SMOLEN JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *Clinical Review & Education*, v.320, n.13, out 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285183/>. Acesso em: 14 de julho de 2021.



BORMAN, PINAR et al. Polimorfismo do gene timidilato sintase e nível plasmático total de homocisteína em um grupo de pacientes turcos com artrite reumatoide: relação com a atividade da doença e toxicidade ao metotrexato. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 55, n. 6, Dec. 2015. Acessado em 20 junho de 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Portaria SAS/MS nº 710, de 27 de junho de 2013, retificada em 06 de março de 2014 e 10 de junho de 2014.

CARNEIRO, Sueli et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 53, n. 3, p. 227-241, June 2013.

FRIEDMAN B; CRONSTEIN B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):301-307. doi:10.1016/j.jbspin.2018.07.004

GOELDNER, Isabela *et al.* Artrite reumatoide: uma visão atual. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 2011, v. 47, n. 5, pp. 495-503. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000500002>>. Acessado em 21 Junho 2022.

MOTA, Licia Maria Henrique da; LAURINDO, Ieda Maria Magalhães; SANTOS NETO, Leopoldo Luiz dos. Princípios gerais do tratamento da artrite reumatoide inicial. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 360-362, 2010.

PEREIRA, Ivânio Alves et al. Recomendações nacionais baseadas em evidências científicas e opiniões dos especialistas sobre o uso do metotrexato nas doenças reumáticas, especialmente na artrite reumatoide: resultados da iniciativa 3E do Brasil. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 346-361, Aug. 2009.

KALANTZIS A, MARSHMAN Z et al., Oral effects of low-dose methotrexate treatment, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, Volume 100, Issue 1, 2005, Pages 52-62, ISSN 1079-2104 <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.08.020>.