

**Evento:** XXXIII Seminário de Iniciação Científica ▾**USO DE METOTREXATO EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE:
ASSOCIAÇÃO COM VARIÁVEIS CLÍNICAS E FARMACOLÓGICAS¹****Alana Thais Gisch Andres², Lenara Schalanski Krause³, Eduarda Gabrieli Machado de Jesus⁴, Karine Raquel Uhdich Kleibert⁵, Raida Husein⁶, Christiane de Fátima Colet⁷**¹ Trabalho vinculado ao grupo de pesquisa Plamedic da UNIUI² Bolsista; estudante do curso Farmácia; Bolsista do programa de fomento: Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - PIBIC/CNPq³ Farmacêutica pela UNIUI. Mestre em Atenção Integral à Saúde - PPGAIS - UNICRUZ/UNIUI/URI⁴ Estudante do curso de Farmácia pela UNIUI; Bolsista de Iniciação Científica - PIBIC/UNIUI⁵ Farmacêutica pela UNIUI. Mestre em Atenção Integral à Saúde - PPGAIS - UNICRUZ/UNIUI/URI⁶ Médica pela UNISUL; Especialização e residência médica em Reumatologia Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Mestre em Atenção Integral à Saúde pela UNIUI⁷ Farmacêutica pela UNIUI; Mestre e Doutora em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS e professora da UNIUI**INTRODUÇÃO**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune caracterizada por um processo inflamatório crônico que afeta predominantemente as articulações sinoviais, podendo levar a deformidades do tecido cartilaginoso, ósseo e também, comprometimento funcional (Smolen *et al.*, 2016). A prevalência da AR na população mundial adulta foi estimada entre 0,5 a 1% (Mota *et al.*, 2011).

O tratamento da AR objetiva controlar a inflamação, aliviar os sintomas e retardar a progressão da doença. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e os glicocorticóides são frequentemente utilizados para reduzir a inflamação e a dor, mas seu uso prolongado está associado a efeitos adversos. Assim, as drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs), especialmente o metotrexato (MTX), são consideradas primeira linha terapêutica para prevenir e aliviar a agressão da AR, além de ter um bom custo/benefício (Huang *et al.*, 2021).

No entanto, muitos pacientes continuam a apresentar dor crônica, mesmo com o tratamento e controle adequado da inflamação. Dessa forma, além dos AINEs e glicocorticóides, medicamentos antidepressivos e outros analgésicos, como pregabalina e gabapentina, têm sido utilizados para esta sintomatologia (Silva *et al.*, 2012). Entretanto, nos protocolos clínicos brasileiros e diretrizes terapêuticas da AR, estes medicamentos não estão inclusos no tratamento para dor (Brasil, 2020). Diante disso, o estudo tem como objetivo avaliar o uso do metotrexato isolado ou em combinação com antidepressivos e/ou pregabalina



e gabapentina e sua associação com variáveis clínicas em pacientes com AR. Este trabalho colabora com os Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS), através do objetivo 3: Saúde e Bem-Estar.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, transversal, analítico e quantitativo, realizado em duas clínicas privadas de reumatologia do município de Ijuí/RS. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética da UNIJUÍ sob parecer nº5.036.187. Foram incluídos participantes maiores de 18 anos, com artrite reumatoide, em consulta nos consultórios de reumatologia e em uso de metotrexato. Os dados foram coletados de novembro de 2024 a maio de 2025, por meio um questionário semi-estruturado e coleta em prontuários médicos dos pacientes, para obter informações acerca dos dados sociodemográficos, uso de metotrexato associado e variáveis clínicas, bem como o número de articulações dolorosas (NAD), o número articulações edemaciadas (NAE) e o número da Escala Visual Analógica (EVA) registrados.

Para a análise de dados, os participantes foram divididos em: grupo em uso de metotrexato (MTX) e grupo em uso de MTX associado com antidepressivos e/ou gabapentina e pregabalina (APG), classificados como analgésicos pela classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC) de 2025. A realização da análise estatística foi através do programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 23.0, sendo utilizada estatística descritiva e inferencial.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este estudo contou com 90 participantes, dos quais a maioria era do sexo feminino 78 (86,7%) e 79 (87,8%) eram da cor/raça branca. A média de idade desta população era de $56,30 \pm 9,89$. 59 (65,6%) eram casados e 62 (68,9%) possuíam apenas ensino fundamental.

Em relação aos medicamentos APG associados ao tratamento dos pacientes usuários de MTX, os três medicamentos antidepressivos mais prescritos foram: amitriptilina (20%), duloxetine (16,66%) e fluoxetina (7,77%), e entre os analgésicos, destacou-se a pregabalina (17,77%). Apesar da indicação primária desses fármacos, ambas as classes têm sido utilizadas no manejo da dor crônica e neuropática, sintomas frequentes em pacientes com doenças reumatológicas (Richards; Whittle; Buchbinder, 2011).



Em relação aos antidepressivos utilizados, embora antidepressivos tricíclicos (ADT) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) apresentem efeitos analgésicos reconhecidos em condições como dor neuropática e fibromialgia, não há evidências robustas que sustentem seu uso específico para AR (Obata, 2017). No entanto, o MTX permanece como o medicamento de referência para o tratamento da AR, atuando como imunossupressor e anti-inflamatório por meio da modulação da atividade de linfócitos T e da redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, promovendo a diminuição do NAD e NAE (Chan; Cronstein, 2010).

Neste estudo, buscou-se avaliar as variáveis clínicas relacionadas à dor desses pacientes, obtendo-se as seguintes médias: EVA de $4,0 \pm 3,22$, NAD $2,48 \pm 4,66$ e NAE $0,93 \pm 2,21$. Já em relação aos efeitos adversos, estes foram relatados por 30,0% dos participantes do estudo, dentre eles, os mais frequentes foram: náusea (16,67%) e dor abdominal (14,44%). Ao comparar os grupos MTX e MTX + APG, não se observou diferença estatística significativa para nenhuma das variáveis. Demais dados estão na Tabela 1.

Tabela 1: Variáveis clínicas relacionadas à dor e efeitos adversos associados com o uso de antidepressivos e/ou pregabalina e gabapentina (APG) em pacientes com artrite reumatoide usuários de metotrexato. Ijuí, 2024. (n=90).

VARIÁVEIS		MTX (%)	MTX + APG (%)	p
EFEITOS ADVERSOS	SIM	32,5	30,0	0,822 ^a
	NÃO	67,5	70,0	
MÉDIA±DESVIO PADRÃO				
Nº DE ARTICULAÇÕES DOLOROSAS		2,68±5,04	2,33±4,44	0,727 ^b
Nº DE ARTICULAÇÕES EDEMACIADAS		1,33±2,67	0,61±1,75	0,132 ^b
EVA		4.33±3.16	3.73±3.26	0.389 ^b

Legenda: MTX (Metotrexato), APG (Antidepressivos e/ou pregabalina e gabapentina), Nº (Número), EVA (Escala Visual Analógica). ^a=teste Qui-quadrado. ^b=teste de Mann-Whitney.

Esses achados sugerem que a associação de APG ao tratamento terapêutico com MTX não conferiu benefícios adicionais no controle da dor ou da atividade inflamatória da AR, uma vez que não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos. Esses resultados corroboram com revisão sistemática que destaca dados limitados sobre o papel de APG como adjuvantes no manejo da dor inflamatória em doenças reumatológicas (Richards et al., 2012).

Além da análise da questão da dor, avaliou-se a presença de efeitos adversos, os quais tiveram uma baixa frequência de relatos, com proporções semelhantes entre os grupos, sem diferença estatística. Esses efeitos adversos podem estar mais relacionados ao uso de MTX,



que mesmo em doses baixas, podem estar presentes, sendo os mais comuns, relacionados ao sistema gastrointestinal (Hanoodi; Mittal, 2025). Embora este estudo não tenha avaliado as indicações clínicas dessas prescrições, é importante considerar que os antidepressivos podem ter sido indicados para tratar comorbidades psiquiátricas, que são frequentes em pacientes com AR. A literatura destaca a relação bidirecional entre dor, inflamação e saúde mental nesses pacientes (Costa et al., 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo indicaram que a associação com APG ao tratamento com MTX em pacientes com AR não resultou em benefícios clínicos adicionais no controle da dor, no NAD e NAE ou na presença de efeitos adversos, quando comparado ao uso isolado de MTX. Esses achados reforçam a importância de avaliar criteriosamente a indicação de antidepressivos e outros analgésicos nesse contexto.

A partir do exposto, destaca-se a necessidade de estudos prospectivos, com maior tamanho amostral e acompanhamento longitudinal, para esclarecer o papel dos antidepressivos como adjuvantes no tratamento da dor em pacientes com AR, bem como para validar sua segurança e eficácia nesse cenário.

Palavras-chave: Antidepressivos. Amitriptilina. Analgésicos. Gabapentina. Pregabalina.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, pela oportunidade da bolsa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasília, DF, 2020.

Disponível em: <https://www.gov.br/conitec>. Acesso em: 13 fev. 2025

CHAN, Edwin S. L.; CRONSTEIN, Bruce N. Methotrexate--how does it really work? **Nature Reviews Rheumatology**, v. 6, n. 3, p. 175–178, mar. 2010. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20197777/>. Acesso em: 17 jul. 2025.



- COSTA, Antonio Filpi Coimbra da *et al.* Depressão, ansiedade e atividade de doença na artrite reumatóide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 48, p. 7–11, fev. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/rTd7Zx9DT9jNPSpns6ZpSbz/>. Acesso em: 17 jul. 2025.
- HANOODI, Maryam; MITTAL, Meenal. Methotrexate. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2025. Disponível em: <https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114/>. Acesso em: 17 jul. 2025.
- HUANG, Jie *et al.* Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 686155, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34305919/>. Acesso em: 10 fev. 2025.
- MOTA, Licia Maria Henrique da *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, p. 207–219, jun. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/QDxNF66fBZ6RYYv3TTfFn8P/>. Acesso em: 10 fev. 2025.
- OBATA, Hideaki. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 11, p. 2483, 21 nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29160850/>. Acesso em: 17 jul. 2025.
- RICHARDS, Bethan L. *et al.* Efficacy and safety of neuromodulators in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. **The Journal of Rheumatology**, v. 90, p. 28–33, set. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22942326/>. Acesso em: 17 jul. 2025.
- RICHARDS, Bethan L.; WHITTLE, Samuel L.; BUCHBINDER, Rachelle. Antidepressants for pain management in rheumatoid arthritis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2011, n. 11, p. CD008920, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071859/>.
- SILVA, Inês *et al.* Portuguese recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis. **Acta Reumatologica Portuguesa**, v. 37, n. 2, p. 160–174, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23149639/>. Acesso em: 10 fev. 2025.
- SMOLEN, Josef S.; ALETAHA, Daniel; MCINNES, Iain B. Rheumatoid arthritis. **Lancet (London, England)**, v. 388, n. 10055, p. 2023–2038, 22 out. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156434/>. Acesso em: 10 fev. 2025.