

**Alterações Bioquímicas em Usuários de Metotrexato em Associação ao Leflunomida  
Para a Artrite Reumatóide**

**Biochemical Changes in Methotrexate Users in Combination with Leflunomide for  
Rheumatoid Arthritis**

**Cambios bioquímicos en usuarios de metotrexato en combinación con leflunomida para  
la artritis reumatoide**

Recebido: 08/10/2020 | Revisado: 15/10/2020 | Aceito: 20/10/2020 | Publicado: 23/10/2020

**Safira Roland**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1794-4916>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: [safiraroland@yahoo.com.br](mailto:safiraroland@yahoo.com.br)

**Ricardo de Paulo Lopes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9019-3277>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: [ricardopl0777@gmail.com](mailto:ricardopl0777@gmail.com)

**Wanderley do Nascimento Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6211-0406>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: [wanderleyn.junior00@gmail.com](mailto:wanderleyn.junior00@gmail.com)

**Wanderson Lima do Nascimento**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3293-7407>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: [wansonlima@gmail.com](mailto:wansonlima@gmail.com)

**Joseana Martins Soares de Rodrigues Leitão**

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8043-3663>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: [joseanaleitao@hotmail.com](mailto:joseanaleitao@hotmail.com)

**Resumo**

**Objetivo.** Analisar as alterações bioquímicas dos pacientes da CEAf de Teresina – PI em uso da monoterapia com metotrexato e em combinação com leflunomida para o tratamento da

artrite reumatóide. **Metodologia.** A pesquisa caracterizou-se em um estudo transversal, descritivo, com a abordagem quantitativa e qualitativa onde as coletas dos dados foram realizadas mediante a busca no Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica - HÓRUS e através de consultas dos registros documentais dos usuários assistidos pelo CEAF tendo como base o tratamento terapêutico, interferências medicamentosas nos parâmetros laboratoriais, tempo de tratamento, sexo e alterações no tratamento terapêutico. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), para obter essas análises utilizamos o teste de U de Mann-Whitney para variáveis independentes com nível de 95% de confiança. Para um resultado significativo, o p-valor precisa ser menor que o nível de significância  $\alpha=0,05$ . **Resultados.** 98 pacientes selecionados para o estudo, 90,81 % eram do sexo feminino, 9,18 % do sexo masculino, em relação ao tratamento medicamentoso houve semelhanças com os achados característicos, 92,85 % desses pacientes estavam fazendo uso associado MTX + LEF e 7,14 % faziam uso da monoterapia com o MTX. Os pacientes em ambos o tratamento apresentaram alterações nos parâmetros laboratoriais nos dois intervalos de tempo, notando-se uma maior alteração nas enzimas hepáticas AST/ALT no menor período de tempo, a creatinina foi o exame que menos mostrou alteração, apresentando uma discreta alteração nos pacientes em tratamento associado no período de tempo maior que um ano. **Conclusão.** Diante da análise dos resultados, constatou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros laboratoriais analisados: enzimas hepáticas AST/ALT, hemoglobina e creatinina dos pacientes tratados com MTX em terapia isolada e com o MTX associado à LEF.

**Palavras-chave:** Artrite Reumatóide; Alterações Bioquímicas; Metotrexato; Leflunomida.

### **Abstract**

**Objective.** To analyze the biochemical changes of patients with Teresina-PI CEAF using methotrexate monotherapy and in combination with leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. **Methods.** The research was characterized in a cross-sectional, descriptive study, with a quantitative and qualitative approach where data collection was carried out by searching the National System of Management of Pharmaceutical Services - HORUS and through consultations of the documentary records of users assisted by CEAF based on therapeutic treatment, drug interference in laboratory parameters, treatment time, sex and changes in therapeutic treatment. All statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Science (SPSS) software, to obtain these analyses we used the Mann-Whitney U test for independent variables with a 95% confidence level. For a

significant result, the p-value needs to be lower than the significance level  $\alpha=0.05$ . **Results.** 98 patients selected for the study, 90,81 % were female, 9.18 % male, in relation to drug treatment there were similarities with the characteristic findings, 92.85 % of these patients were using MTX + LEF with association and 7.14 % were using monotherapy with MTX. The patients in both treatment presented alterations in laboratory parameters at the two time intervals, with a greater change in liver enzymes AST/ALT in the shortest period of time, creatinine was the test that showed the least alteration, with a slight change in patients on associated treatment in the period of time greater than one year. **Conclusion.** In view of the analysis of the results, it was found that there was no statistically significant difference between the laboratory parameters analyzed: liver enzymes AST / ALT, hemoglobin and creatinine of patients treated with MTX in isolated therapy and with MTX associated with LEF.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis; Biochemical Changes; Methotrexate; Leflunomide.

## Resumen

**Objetivo.** Analizar los cambios bioquímicos de los pacientes del CEAF de Teresina - PI en monoterapia con metotrexato y en combinación con leflunomida para el tratamiento de la artritis reumatoide. **Metodología.** La investigación se caracterizó por un estudio descriptivo, transversal, con abordaje cuantitativo y cualitativo donde la recolección de datos se realizó mediante la búsqueda en el Sistema Nacional de Gestión de Asistencia Farmacéutica - HÓRUS y la consulta de registros documentales de usuarios asistidos por CEAF. basado en tratamiento terapéutico, interferencias de fármacos en parámetros de laboratorio, tiempo de tratamiento, sexo y cambios en el tratamiento terapéutico. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software Statistical Package for the Social Science (SPSS), para obtener estos análisis utilizamos la prueba U de Mann-Whitney para variables independientes con un nivel de confianza del 95%. Para un resultado significativo, el valor p debe ser menor que el nivel de significancia  $\alpha = 0.05$ . **Resultados.** 98 pacientes seleccionados para el estudio, el 90,81 % eran mujeres, el 9,18 % eran hombres, en relación al tratamiento farmacológico había similitudes con los hallazgos característicos, el 92,85 % de estos pacientes usaban MTX + LEF y El 7,14 % utilizó monoterapia con MTX. Los pacientes en ambos tratamientos mostraron cambios en los parámetros de laboratorio en los dos intervalos de tiempo, notando un mayor cambio en las enzimas hepáticas AST / ALT en el menor tiempo, la creatinina fue la prueba que mostró el menor cambio, presentando un ligero cambio en pacientes en tratamiento asociado durante un período de tiempo superior a un año. **Conclusión.** A la vista

del análisis de los resultados, se encontró que no existía diferencia estadísticamente significativa entre los parámetros de laboratorio analizados: enzimas hepáticas AST / ALT, hemoglobina y creatinina de pacientes tratados con MTX en terapia aislada y con MTX asociado a LEF.

**Palabras clave:** Artritis Reumatoide; Cambios Bioquímicos; Metotrexato; Leflunomida.

## 1. Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma doença autoimune de etiologia desconhecida com distribuição universal de caráter inflamatório caracterizado por sinovite periférica onde ocorre a inflamação da membrana sinovial, levando a deformidade e a destruição das articulações em virtude da lesão óssea e da cartilagem, acometendo todas as raças (Brasil, 2019).

De acordo com Alves et al. (2011) não são conhecidas as causas da doença que afeta três vezes mais as mulheres do que os homens entre 50 e 70 anos. Porém, a etiologia pode se manifestar em ambos os sexos e em qualquer idade. A forma juvenil tem início antes dos 16 anos, acometendo um número menor de articulações e provoca menos alterações no exame de sangue (Goeldener et al., 2011).

Londono et al. (2012) assegura que o diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são fundamentais para o controle da atividade da doença e para prevenir incapacidade funcional e lesão articular irreversível. Conforme Vieira e Zucchi (2013), o diagnóstico da AR é realizado através de dados clínicos como sintomas, resultados dos exames laboratoriais (VHS, proteína C-reativa e fator reumatóide) e por imagem (raios X, ressonância magnética, ultrassonografia articular).

Para o tratamento farmacológico, são utilizadas cinco classes de medicamentos: analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides, corticosteróides, fármacos antirreumáticos modificadores do curso da doença (Fernandes et al., 2011). Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatóide (PCDT) (2019), as Drogas Modificadoras do Curso da Doença (MMCDsc) são fármacos de primeira linha para o tratamento da AR e, hoje em dia, dispõe-se de um número significativo de medicamentos dessa classe farmacológica.

Dentre as drogas modificadoras do curso da doença, o metotrexato (MTX) é considerado umas das drogas mais bem toleradas. Atualmente, representa o fármaco padrão para o tratamento monoterápico, sendo efetivo na redução dos sinais e sintomas de atividade e na melhoria do estado funcional, além de bloquear a progressão das lesões radiográficas (Mota et al., 2012).

A leflunomida (LEF) é outro fármaco MMCDsc com eficácia demonstrável, considerando seu mecanismo de ação é útil em combinação com o metotrexato um fármaco antirreumático que possui ação anti-inflamatória e imunomoduladora, usado principalmente na artrite reumatóide evitando assim a destruição das articulações e melhorando as funções físicas e de saúde relacionadas à qualidade de vida (Brasil, 2019; Mota et al., 2012).

De acordo com PCDT, o início do tratamento medicamentoso se dá da seguinte maneira; o MTX deve ser o de primeira escolha terapêutica, em caso de intolerância ao MTX oral, tentar dividir a administração por via oral ou injetável. Na impossibilidade do MTX, por falha ou toxicidade, usar preferencialmente LEF (Silva et al., 2005). Havendo falha da monoterapia inicial e persistindo a doença após três meses de tratamento, recomenda-se a combinação dupla MMCDsc e, as associações mais recomendadas são MTX e LEF (Brasil, 2019). Essa combinação tem sido sugerida como efetiva para o controle da doença. A eficácia dessa combinação para o controle da doença foi previamente comprovada em vários estudos (Londono et al., 2012).

O acesso à terapia medicamentosa para essa patologia é fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo a dispensação realizada pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (David et al., 2013). O processo para o requerimento do tratamento medicamentoso da AR no estado do Piauí acontece por meio do CEAF, sendo necessário à abertura do processo administrativo para a requisição do tratamento.

Durante o tratamento medicamentoso da AR, os exames bioquímicos como; hemograma, transaminases e creatinina devem ser solicitados para o monitoramento e controle da patologia dos pacientes em uso de LEF combinada com o MTX sendo necessária para avaliar a função hepática as taxas de Aspartato Aminotransferase (AST) e Alanina Aminotransferase (ALT) e, triglicerídeos para verificar prováveis alterações que possam comprometer ainda mais o quadro de saúde do paciente (Brasil, 2019; Fernandes et al., 2011).

A proeminência deste estudo baseia-se na necessidade de conhecer a importância das alterações no perfil bioquímico de pacientes em uso de MTX e LEF. Assim, o objetivo desta pesquisa foi analisar as alterações bioquímicas dos pacientes da CEAF do estado do Piauí que utilizam o MTX como monoterapia ou em associação com a LEF para o tratamento da artrite reumatóide.

## **2. Metodologia**

### **2.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, com abordagem quantitativa e qualitativa, realizada através da coleta de dados de pacientes com artrite reumatóide (CID-10), cadastrados no Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica- HÓRUS e assistidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), mediante a aplicação de um formulário.

### **2.2 Local e amostra da pesquisa**

A pesquisa foi desenvolvida no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do município de Teresina, localizado na Rua David Caldas, nº 398, Centro (Sul), Teresina – PI, CEP: 64002–250.

O estudo envolveu uma amostra de conveniência de 98 pacientes, de ambos os sexos, diagnosticados com artrite reumatóide e que estivessem em uso de MTX (monoterapia) ou em associação com a LEF. Pacientes portadores de artrite reumatóide que estivessem em uso de outras MMCDsc ou com situação de tratamento bloqueado ou encerrado não foram incluídos nesta pesquisa.

### **2.3 Instrumento de coleta**

O formulário de coleta aplicado era dividido em três seções, sendo a primeira composta por dados pessoais dos pacientes como sexo e idade; a segunda pelos dados clínicos (diagnóstico, medicação, início do tratamento e modificações do tratamento) e a terceira pelas características laboratoriais: valores de hemoglobina, enzimas hepáticas (AST/ALT) e creatinina.

Os pacientes foram distribuídos em dois grupos conforme a terapia medicamentosa e o tempo de tratamento partindo do número de renovação anexado nos prontuários. O primeiro grupo (GI), foi composto por pacientes tratados com esquema terapêutico da monoterapia de MTX e terapia associada com LEF (MTX+LEF) com período de tratamento inferior a 1 ano, apresentando no máximo quatro renovações, sendo o segundo grupo (GII), representado por

pacientes com período de tratamento superior a 1 ano, possuindo cinco ou mais renovações no mesmo esquema terapêutico.

Após a definição dos grupos, foram analisadas as alterações bioquímicas e exposição dos pacientes aos esquemas terapêuticos em estudo.

## **2.4 Análise de dados**

A análise de dados foi realizada através da aplicação de estatísticas descritivas e inferenciais, pelo programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS). Os dados numéricos foram apresentados em média e desvio padrão (média  $\pm$  DP). As tabelas foram criadas mediante a utilização do *software Microsoft Office Excel*® 2019.

O teste de *U* de *Mann-Whitney* foi aplicado para avaliar a significância entre as variáveis independentes, devido a não normalidade dos dados. O nível de significância entre as variáveis foi baseado no valor de *P* (<0,05).

## **2.5 Critérios éticos e legais**

Por envolver seres humanos, a pesquisa foi desenvolvida respeitando os critérios éticos da Resolução CNS nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta pesquisas e testes envolvendo seres humanos. Além disso, o estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Santo Agostinho-UNIFSA e aprovado sob o número de parecer 3.768.980.

## **3. Resultados**

### **3.1 Achados na População de Pacientes**

Dos 130 pacientes identificados durante a pesquisa, 32 foram excluídos por serem pacientes novos em relação ao tempo de tratamento e por não apresentarem os exames necessários para a análise, pois ainda não tinham passado pelo processo de renovação, o qual ocorre a cada três meses de tratamento. Assim, a amostra de estudo foi composta por 98 pacientes. Quanto ao sexo, 90,81% deles eram do sexo feminino e 9,18% masculino. Em relação ao tratamento medicamentoso, 92,85% estavam em uso de MTX associado à LEF e 7,14% de MTX em monoterapia, conforme são mostrados na Tabela 1.

**Tabela 1:** Características gerais dos pacientes.

	nº	%
<b>SEXO</b>		
Masculino	9	9,18
Feminino	89	90,81
<b>TRATAMENTO</b>		
MTX	7	7,14
MTX + LEF	91	92,85

Fonte: Autores, 2020. Legenda: nº(Número de pacientes); % (Porcentagem) MTX (Metotrexato); LEF (Leflunomida).

Para analisar as alterações dos parâmetros laboratoriais em relação ao uso dos MMCDsc, foi calculado uma média de acordo com a divisão dos grupos e a partir do número de renovação anexada no prontuário dos pacientes que compõem a amostra. Para obtenção desses valores foram calculadas as médias e os desvios-padrão, valores mínimos, máximos e medianos, essas análises foram realizadas através do *Microsoft Office Excel® 2019* e os valores das médias foram representados na forma de porcentagem conforme são mostrados na Tabela 2.

**Tabela 2:** Resultados das alterações laboratoriais nos grupos de tratamento.

Parâmetros Laboratoriais	MTX	MTX + LEF
(<= 1 ano de tratamento)		
<b>Hemoglobina</b>	16%	21%
<b>AST</b>	84%	75%
<b>ALT</b>	85%	79%
<b>Creatinina</b>	0%	0%
(> 1 ano de tratamento)		
<b>Hemoglobina</b>	8%	42%
<b>AST</b>	92%	88%
<b>ALT</b>	75%	90%
<b>Creatinina</b>	0%	8%

Fonte: Autores, 2020. Legenda: MTX (Metotrexato); LEF (Leflunomida). AST (Aspartato Aminotransferase); ALT (Alanina Aminotransferase).

O percentual de pacientes que sofreram alteração laboratorial para o exame de hemoglobina no GI (tratamento até 1 ano) foi maior no tratamento associado em comparação a monoterapia com MTX, com diferença de 5% nessas alterações (Tabela 2). Cabe salientar que apenas a hemoglobina apresentou maior alteração nos pacientes em uso de tratamento



associado neste grupo. Para as enzimas hepáticas (AST/ALT), os pacientes tratados com a monoterapia de MTX apresentaram maior percentual de alterações bioquímicas, entretanto, não foram observadas alterações nos níveis de creatinina em nenhum dos tratamentos.

No GII, os exames laboratoriais de hemoglobina e ALT apresentaram valores percentuais maiores no tratamento associado do que na monoterapia de MTX, principalmente a hemoglobina que apresentou uma diferença de 34% em relação ao tratamento monoterápico, que foi de 8%. Já a enzima AST, apresentou maior valor percentual em pacientes em uso de monoterapia, havendo apenas uma pequena diferença de 4%. Para a creatinina, foi observada uma discreta alteração nos exames dos pacientes do GII em uso de terapia associada, mostrando diferença entre os pacientes do GI que não desenvolveram alterações nos níveis de creatinina em ambos os tratamentos (Tabela 2).

Os pacientes em uso de monoterapia de MTX do GI apresentaram o dobro do percentual de hemoglobina obtido pelos pacientes do GII, podendo deduzir que esse tratamento em um maior período de tempo pode promover diminuição nos níveis de hemoglobina. A enzima ALT mostrou uma discreta diminuição do percentual no período de tratamento superior a 1 ano. Já a AST apresentou maior percentual de alteração no tratamento monoterápico com tempo superior a 1 ano, 8% a mais. O exame de creatinina não apresentou nenhuma alteração. Em contrapartida, os pacientes do GII em tratamento associado de MTX+LEF dobrou o valor percentual de alterações na creatinina em comparação aos pacientes que utilizavam o mesmo tratamento no GI. Além disso, as enzimas AST e ALT também apresentaram percentuais de alterações maiores para o tratamento associado com tempo superior a 1 ano. Por último, a creatinina surge de forma discreta com valor de percentual de alteração antes com ausência absoluta. A significância da média e desvio padrão dos parâmetros bioquímicos dos pacientes com até 1 ano e superior a 1 ano de tratamento são apresentadas nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

**Tabela 3** - Análise de comparação de médias dos tratamentos por tipo de tratamento até 1 ano (GI).

<b>Até 1 ano de tratamento</b>			
<b>Medidas</b>	<b>MTX</b>	<b>MTX+LEF</b>	<b>P-valor*</b>
	M ± DP	M ± DP	
Hemoglobina	12,55 ± 0,37	12,95 ± 1,09	0,279
AST	34,17 ± 11,70	31,21 ± 3,79	0,317
ALT	39,41 ± 22,70	34,20 ± 17,17	0,634
Creatinina	0,66 ± 0,14	0,72 ± 0,15	0,449

Fonte: Autores, 2020. Legenda: \*Teste Qui – Quadrado (95% de confiança); M (média); DP (Desvio Padrão); GI (Grupo I); AST (Aspartato Aminotransferase); ALT (Alanina Aminotransferase).

**Tabela 4** - Análise de comparação de médias dos tratamentos por tipo de tratamento acima 1 ano (GII).

<b>Acima de 1 ano de tratamento</b>			
<b>Medidas</b>	<b>MTX</b>	<b>MTX+LEF</b>	<b>P-valor*</b>
	M ± DP	M ± DP	
Hemoglobina	12,84 ± 0,67	12,49±1,58	0,849
AST	27,99 ±11,09	27,57±7,86	0,982
ALT	41,30 ±19,85	28,90±10,32	0,254
Creatinina	0,66 ± 0,04	1,14 ± 2,86	0,752

Fonte: Autores, 2020. Legenda: \*Teste Qui – Quadrado (95% de confiança); M (média); DP (Desvio Padrão); GII (Grupo II); AST (Aspartato Aminotransferase); ALT (Alanina Aminotransferase).

Conforme os dados demonstrados nas Tabelas 3 e 4, não foi obtida nenhuma diferença estatisticamente significativa (p-valor >0,05) entre as médias dos testes realizados em pacientes que fazem uso de monoterapia e terapia associado.

#### 4. Discussão

O presente estudo analisa os parâmetros laboratoriais de um grupo de pacientes portadores de AR assistidos pelo CEAF, em tratamento farmacológico com MTX e MTX+LEF. O perfil da nossa amostra evidenciou que 90,81% dos pacientes eram do sexo feminino e 9,18% masculino (Tabela 1), assemelhando-se com a literatura que de acordo com Alves et al. (2011) a AR tem uma maior frequência em mulheres do que em homens afetando o sexo feminino de três a quatro vezes mais, sendo desconhecidas as causas para tal evento.

Outro estudo analisou as Características Demográficas e Clínicas de Pacientes com AR no Estado de São Paulo, Brasil em uma amostra de 1.381 pacientes, revelando que 86% da amostra foram compostas por pacientes do sexo feminino (Londono et al., 2012). Ainda em relação ao sexo, Louzada-Junior et al. (2007) identificaram em seu estudo uma amostra de 38 pacientes com diagnóstico de AR residentes no município de Cascavel, sendo que destes, 32 eram do gênero feminino e 6 do gênero masculino. A incidência para o gênero feminino foi de 21,9/100.000 habitantes/ano, e para o masculino foi de 4,3/100.000 habitantes/ano, resultando em uma relação de 5,3 casos em mulheres para 1 caso em homens.

Quanto a abordagem terapêutica, este estudo revelou que a monoterapia com o metotrexato não é a mais adotada no tratamento da AR e nem a de primeira escolha para pacientes quando iniciam o tratamento farmacológico nesse serviço, uma vez que 92,85% utilizavam a associação de MTX+LEF. Assegurando nossos achados, Alves et al (2011) identificaram maior frequência de pacientes em uso de MTX + LEF, correspondendo a

(63,4%). O mesmo foi identificado no estudo de Bagatini et al (2011), onde revelaram que a associação entre os medicamentos LEF e MTX foi o esquema terapêutico predominante em todos os períodos da pesquisa.

Outros estudos, também, demonstraram que as combinações de DMCDs são mais efetivas do que a monoterapia, assim como os agentes biológicos são mais efetivos quando associados aos DMCDs, em particular o MTX, o que justifica a estratégia de combinação de DMCDs ou biológicos encontrados na maior parte dos pacientes da nossa amostra (Ganna, 2014a; Toth, 2014; Silva et al., 2005).

Com relação aos parâmetros laboratoriais, constataram-se alterações em ambos os grupos de pacientes nos exames de hemoglobina, entretanto, tais alterações não foram estatisticamente significativas apresentando valores menores do que a média (p-valor >0,05). Nenhum paciente apresentou quadro de anemia elevado o suficiente para que houvesse a interrupção do tratamento medicamentoso. Nossos achados foram consistentes com a literatura, tendo em vista que pacientes com AR podem apresentar quadro de anemia por diversos fatores como; alterações no metabolismo do ferro em decorrência de lesões da mucosa do trato gastrointestinal causadas por medicação esteróide, ou metotrexato; encurtamento da vida dos eritrócitos, ou sua produção inadequada pela medula óssea (Ganna, 2014a; Ganna, 2014b).

Ganna (2014b) apresentou no resultado do seu estudo observação da anemia em 57 pacientes onde os mesmo representavam 64% dessa amostra, as outras participantes apresentavam níveis normais de hemoglobina. Segundo Ganna (2014a), houve correlações negativas estatisticamente significativas entre o nível de hemoglobina e a contagem de articulações inchadas e sensíveis, a duração da doença apresentado valor da média (p < 0,001). Outro estudo relatou que a síndrome anêmica em pacientes com AR pode ser um marcador da alta atividade e gravidade da doença, nos seus resultados foi notado que a atividade da AR, foi significativamente maior em pacientes com anemia, em comparação com participantes com níveis normais de hemoglobina, apresentando valor ( p < 0,050) (Ganna, 2014a).

Ainda sobre os parâmetros laboratoriais analisando os exames AST/ALT da nossa amostra, observou-se elevações nas enzimas hepáticas de ambos os grupos da amostra destacando um maior aumento dos pacientes tratados com a monoterapia com o MTX nos dois intervalos de tempos do estudo (Tabela 2). Desse mesmo modo, outros estudos avaliando a segurança do MTX e LEF, observaram que dentre os eventos adversos apresentados pelos pacientes destacava-se as elevações das enzimas hepáticas sendo considerada como as

anormalidades laboratoriais mais comuns entre os pacientes (Londono et al., 2012; Alves et al., 2011; Bagatini et al., 2011).

No estudo de Alves et al. (2011) foram evidenciados valores três vezes maiores nas enzimas hepáticas do que o permitido, o que levou quatro pacientes desistir do estudo devido aos níveis persistentemente elevados das transaminases e 10% da amostra apresentou elevações durante o período de estudo. Londono et al. (2012), também demonstraram aumentos nos níveis de AST e/ou ALT entre 1,2 e 2 vezes o valor normal em 43 pacientes totalizando 48% da amostra; 17 pacientes exibiram elevações de AST, e 26 pacientes exibiram elevações de ALT em ambos tratamento farmacológico.

De acordo com outros estudos, a associação do MTX+LEF mostrou-se mais eficaz, com efeitos sinérgicos demonstrados em vários estudos (David et al., 2013; Londono et al., 2012; Bagatini et al., 2011). Entretanto, a possibilidade de toxicidade cumulativa das duas drogas é sempre motivo de preocupação para quem prescreve esta combinação terapêutica. A LEF é um MMCD que tem como principal mecanismo de ação a inibição da biossíntese das pirimidinas, o que limita a proliferação de linfócitos T ativados (Silva et al., 2005). Já 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 citosinas, liberação de adenosina e ativação da apoptose celular (David et al., 2013).

O sinergismo potencial já observado em estudos *in vitro*, sugere que a combinação de MTX + LFN possa ser útil no tratamento para AR (Toth, & Bernd, 2014). No entanto, a associação do MTX com a LEF é considerada arriscada, pela possibilidade de somatória das toxicidades hepática, pulmonar e medular de ambas as drogas, sendo formalmente contraindicada nos EUA (David et al., 2013; Fernandes et al., 2005). Já no Brasil, na Austrália e em Nova Zelândia, essa associação é aceita e considerada segura quanto à possibilidade de toxicidade hepática, o que a levou a ser aceita como um degrau a mais na pirâmide terapêutica da AR (Londono et al., 2012; Louzada et al., 2007).

Portanto, de acordo com os achados clínicos do presente estudo, as alterações observadas nos parâmetros laboratoriais não apresentaram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as médias dos testes realizados em pacientes que fazem uso de monoterapia e do uso associado, onde os mesmos apresentaram o valor da média ( $p$ -valor  $>0,05$ ) (Tabela 3 e 4).

## 5. Conclusão

Levando-se em consideração os dados apresentados neste estudo, constatou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros laboratoriais analisados: enzimas hepáticas AST/ALT, hemoglobina e creatinina, dos pacientes tratados com MTX em terapia isolada e com MTX associado à LEF.

Contudo, mediante a observação dos aspectos analisados, descobriu-se que a associação de MTX+ LEF parece ser tão segura quanto à terapia isolada com MTX, porém, faz se imprescindível que todos os pacientes com AR em uso das medicações acima citadas devem fazer a monitorização desses parâmetros laboratoriais a cada três meses durante o tratamento.

## Referências

Alves, J. A. N. R. et al. (2011). Toxicidade hepática é rara em pacientes com artrite reumatoide usando terapia combinada de leflunomida e metotrexato. *Rev. Bras. Reumatol.*, 51 (2), 141-144.

Bagatini, F. et al. (2011). Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide. *Rev. Bras. Reumatol.*, 51 (1), 29-39.

Brasil. Ministério da Saúde. (2019). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide.

David, J. M. et al. (2013). Estudo clínico e laboratorial de pacientes com artrite reumatoide diagnosticados em serviços de reumatologia em Cascavel, PR, Brasil. *Rev. Bras. Reumatol.*, 53 (1), 57-65.

Fernandes, V. et al. (2011). Uso de terapias biológicas no tratamento da artrite reumatoide: comparação entre as principais recomendações mundiais e a brasileira. *Rev. Bras. Reumatol.*, 51 (3), 225-230.

Goeldner, I. et al. (2011). Artrite reumatoide: uma visão atual. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro. 47 (5), 495-503.

Londono, J. et al. (2012). Eficácia terapêutica e segurança de metotrexato + leflunomida em pacientes colombianos com artrite reumatoide ativa refratária ao tratamento convencional. Rev. Bras. Reumatol, 52 (6), 830-845.

Louzada, J. P. et al. (2007) Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no estado de São Paulo, Brasil. Rev. Bras. Reumatol, 47 (2), 84-90.

Mota, L. M. H. et al. (2012). Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. Rev. Bras. Reumatol, 52, (2), 135-174.

Silva, M.C.A. et al. (2005). Ageusia e anosmia na vigência de tratamento com leflunomida para artrite reumatoide (AR). Rev. Bras. Reumatol, 45 (6), XVI-XVII.

Ganna, S. (2014a). Prevalência de anemia na artrite reumatoide. Rev. Bras. Reumatol, 54, (4), 257-259.

Ganna, S. (2014b). Relação entre o nível de hemoglobina e atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide. Rev. Bras. Reumatol, 54 (6), 437-440.

Toth, P & Bernd, R. (2014). Leucopenia grave em paciente com artrite reumatoide tratada com combinação de metotrexato e leflunomida. Rev. Bras. Reumatol, 54 (2), 152-154.

Vieira, F.S. et al. (2013). Financiamento da assistência farmacêutica no sistema único de saúde. Saúde Soc, 22 (1), 73-84.

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Safira Roland – 30%

Ricardo de Paulo Lopes – 25%

Wanderley do Nascimento Júnior – 15%

Wanderson Lima do Nascimento – 10%

Joseana Martins Soares de Rodrigues Leitão – 20%