

## **Análise das enzimas hepáticas dos pacientes em uso de leflunomida em combinação com metotrexato para o tratamento da artrite reumatoide: uma revisão de literatura**

### **Analyses of liver enzymes in patients using leflunomide in combination with methotrexate for rheumatoid arthritis treatment: a literature review**

Jose Ricardo Conceição Silva<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Faculdade Santo Agostinho

\*Correspondência:  
E-mail: jricardo90@gmail.com

---

#### **RESUMO**

**Objetivos:** O trabalho teve como objetivo verificar a frequência de alteração das enzimas hepáticas em pacientes portadores de artrite reumatoide em relação a tradicional terapia com metotrexato isolado, e em combinação com a leflunomida. **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura, na qual foram selecionados 20 artigos, onde foram organizados destacando-se o ano, título, autor e periódico. Os dados foram coletados a partir de referências teóricas publicadas em artigos, dissertações e teses. Sendo artigos científicos obtidos através de sites como, scielo, bireme e periódicos. **Resultados:** Os artigos utilizados foram publicados entre os anos de 2005 e 2014. Dos 20 artigos estudados, 9 dos autores concluíram que a terapia combinada de metotrexato e leflunomida é mais segura e eficaz em relação a monoterapia com o metotrexato. Os outros 11 autores foram favoráveis à monoterapia, concluindo que desencadeia menos toxicidade hepática, sendo mais segura e eficaz que a terapia combinada com a leflunomida. **Conclusões:** Mais estudos são necessários para um resultado mais concreto em relação as alterações das enzimas hepáticas causadas pela monoterapia com metotrexato e a combinação com a leflunomida. Há evidências em que a monoterapia é a mais indicada para o tratamento da artrite reumatoide.

**Palavras-chave:** artrite reumatoide; toxicidade hepática; metotrexato; leflunomida

#### **ABSTRACT**

**Objectives:** This study aims to evaluate the frequency of liver enzymes disturbances in rheumatoid arthritis patients in treatment with the traditional monotherapy with methotrexate and the combined therapy with methotrexate and leflunomide. **Material and Methods:** This is a literature review. Data were collected from databases websites such as Scielo, BIREME, PubMed and scientific journals. Twenty studies were selected and organized by title, year, author and scientific journal. **Results:** Scientific articles were selected from 2005 to 2014. Among 20 studies, there was 9 that concluded that the combined therapy with methotrexate is safer and more effective than the monotherapy with methotrexate. The others 11 studies were supportive to monotherapy. They concluded that the monotherapy with methotrexate causes less hepatotoxicity and it is more effective than the combined therapy with leflunomide. **Conclusions:** Further studies are required to a most definitive result about the liver toxicity caused by both therapies. There is evidence to suggest that the monotherapy is most suitable for the rheumatoid arthritis treatment.

**Key-words:** rheumatoid arthritis; hepatotoxicity; methotrexate; leflunomide.

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune crônica caracterizada pela inflamação das articulações sinoviais. É relativamente comum, acometendo cerca 0,5 a 1% de toda a população mundial, sendo de três a quatro vezes mais frequente no sexo feminino. A progressão da doença causa dor, inchaço e vermelhidão principalmente nas mãos e pés. Se não for devidamente tratada, a inflamação persistente pode levar ao comprometimento do movimento das articulações, causando limitação das atividades do dia a dia (ROSA, 2007).

Sendo uma doença de etiologia desconhecida, pode ainda se apresentar com caráter sistêmico e progressivo. A artrite reumatoide possui distribuição universal, acometendo todas as raças. No Brasil, estima-se uma prevalência de 0,46% (FERNANDES, 2011). Segundo este mesmo autor, a doença geralmente inicia-se entre os 20 e 60 anos de idade, com pico de incidência aos 45 anos. Ainda, por acometer adulto em fase produtiva, é uma doença de importância socioeconômica, visto que 50% dos pacientes são considerados incapazes para o trabalho após 10 anos de doença.

O controle apropriado da inflamação causada pela artrite reumatoide reduz as lesões ósseas mostrados nas radiografias e evita a destruição das 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 (LONDONO, 2012).

A leflunomida é um fármaco antirreumático que possui ação anti-inflamatória e imunomoduladora, usado principalmente na artrite reumatoide. É convertida num metabólito que inibe a síntese de pirimidina ao inibir a diidrorotato desidrogenase, por conseguinte a leflunomida inibe a liberação das células T e a produção de auto anticorpos pelas células B, evitando assim a destruição das articulações e melhorando as funções físicas e de saúde relacionadas à qualidade de vida (TOTH, 2014).

O metotrexato, dentre as drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) é a mais bem tolerada. Sua eficácia em reduzir sinais e sintomas de atividade e melhora no estado funcional foi relatada. Também bloqueia a progressão das lesões radiográficas. Atualmente, vem sendo considerado o fármaco padrão para o tratamento. Está contraindicada a pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, etilismo, supressão da medula óssea e a mulheres em idade

fértil que não estejam fazendo anticoncepção (MOTA, 2004).

A leflunomida é uma DMCD aprovada para aprovada para o tratamento de artrite reumatoide desde 1996. Como o metotrexato possui efeitos antimetabólicos, inibindo a síntese de pirimidinas. Sua eficácia no tratamento de artrite reumatoide foi demonstrada em vários estudos. A combinação de leflunomida com o metotrexato 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, 2012).

Diante da realidade da saúde pública no Brasil, com inúmeros obstáculos relacionados à prevenção e tratamentos de doenças, a artrite reumatoide é a doença reumática que mais sofreu avanços no tratamento nos últimos anos. Atualmente a abordagem terapêutica baseia-se no diagnóstico precoce, na monitoração clínica e laboratorial, e também na introdução de drogas que modificam o curso da doença, que representa uma causa muito comum de incapacidade. Um em cada três pacientes portadores desse problema poderá sofrer uma grave incapacitação.

Na literatura, o perfil bioquímico de pacientes em uso de leflunomida combinada com o metotrexato é necessária para avaliar a função hepática sendo acompanhada as taxas de AST, ALT e triglicerídeos para verificar prováveis disfunções hepáticas que possam comprometer ainda mais o quadro de saúde do paciente.

A leflunomida e o metotrexato são fármacos anti - reumatoide que tem mostrado um efeito muito favorável no curso da doença. Porém, pacientes em uso destes fármacos possuem risco aumentado de desenvolver elevação das enzimas hepáticas e conseqüentemente disfunção hepática, vindo a agravar ainda mais seu quadro de saúde.

A relevância desse trabalho justifica-se pelo fato da necessidade de conhecer a real importância das alterações ocorridas no perfil bioquímico dos pacientes em uso de leflunomida em combinação com o metotrexato.

Este estudo possui como objetivo a análise das enzimas hepáticas de pacientes que utilizam a a monoterapia com metotrexato e em combinação com leflunomida para o tratamento da artrite reumatoide. Sendo verificado através de dados já existentes na literatura, as alterações nas taxas de AST, ALT avaliando a segurança, do ponto de vista hepático, do tratamento com metotrexato isolado, ou associado com leflunomida.

## MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão de literatura, em que a pesquisa bibliográfica procura explicar um problema a partir de referências teóricas publicadas em artigos, livros, dissertações e teses. Pode ser realizada independentemente ou como parte da pesquisa descritiva ou experimental. Em ambos os casos, busca-se conhecer e analisar as contribuições culturais ou científicas do passado sobre determinado assunto, tema ou problema (CERVO; BERVIRAN; DA SIVA, 2007, p. 60).

Os procedimentos metodológicos adotados neste trabalho são do tipo descritivo e encontrará estruturado a partir de uma pesquisa qualitativa e quantitativa.

## 2.2 Coleta de Dados

Os dados foram coletados a partir de referências teóricas publicadas em artigos, dissertações e teses. Sendo os artigos científicos obtidos através de das plataformas de dados e pesquisa: Scielo, Bireme, Pubmed e Periódicos.

## 2.3 Amostra e população

A população foi formada por 36 artigos científicos, sendo que 17 estão relacionados a artrite reumatoide, 5 sobre assistência farmacêutica e 14 tratam dos medicamentos leflunomida e metotrexato. Os artigos científicos utilizados foram publicados entre os anos de 2005 e 2014 sendo 12 internacionais.

## 2.4 Critério de inclusão e exclusão

Como critério de inclusão foram selecionados artigos relacionados ao uso de metotrexato como monoterapia e em terapia combinada com leflunomida. E como critério de exclusão para seleção de amostras, publicações incompletas, artigos publicadas antes de 2005 e publicações que não se enquadram ao tema abordado.

## 2.5 Riscos e benefícios

Os riscos são mínimos, pois não haverá uma contado direto com o paciente, apenas analisaremos dados já existentes na literatura.

Os benefícios estão relacionados com o levantamento de dados do perfil bioquímico de pacientes que fazem tratamento para artrite reumatoide usando terapia combinada de leflunomida e metotrexato de acordo com a literatura, possibilitando a ampliação do conhecimento sobre o estudo.

## 2.6 Análise de dados

Foram realizadas leituras completas dos materiais selecionados. Os dados foram analisados através das seguintes partes dos artigos científicos: introdução, resultados, discussão e conclusão. Com isso, foi permitida a identificação dos materiais que estavam de acordo com os objetivos da pesquisa. Não houve necessidade de utilizar programas de análise estatística.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca da compreensão de elementos relevantes, procedeu-se à listagem dos artigos escolhidos. Foram elaborados quadros contendo informações a respeito dos artigos que encontraram evidências a serem trazidas para discussão dos resultados com forme exposto no Quadro 1.

Quanto aos objetivos e resultados alcançados nesse estudo observou-se o exposto no Quadro 2.

O quadro 1 mostra a apresentação dos 20 artigos que foram selecionados para a formação dos resultados da nossa revisão de literatura, onde é possível observar que estão listados os anos, títulos, autores e periódicos. No quadro 2 é mostrado a lista dos artigos onde os autores concluem que o metotrexato e a leflunomida em terapia combinada é mais seguro e eficaz em relação a monoterapia com o metotrexato, já no quadro 3 estão listados os autores que afirmam que o tratamento com o metotrexato isolado é menos hepatotóxico. Pode-se observar que dos 20 estudos utilizados nos resultados, 11 afirmam que a monoterapia é mais segura e eficaz e 9 relatam que a terapia com a combinação é mais indicada por possuir menor toxicidade hepática.

A artrite reumatoide é uma doença que gera uma série de transtornos para os pacientes, suas famílias e para a sociedade. Levando a necessidade de uma intervenção precoce da doença usando fármacos modificadores do curso da doença (DMCDs), em monoterapia ou como terapia combinada, a fim de evitar danos irreversíveis como incapacidade física e morte prematura. O tratamento medicamentoso também é composto por anti-inflamatórios não esteroidais e glicocorticoides. Atualmente o metotrexato ainda é considerado o antirreumático de primeira linha para o tratamento da artrite reumatoide, sendo o objetivo terapêutico máximo a remissão da doença (GAUJOUX-VIALA, 2014; J.S. SMOLE, 2010).

Foi possível observar em nossos resultados que ambas as drogas possuem um

determinado risco de alteração das enzimas hepáticas. Toscano (2010) relata em seus estudos que a toxicidade hepática está entre as reações adversas mais temidas no uso de drogas antirreumáticas, por conta de seus impactos em termos de morbidade e mortalidade. Todoert (2013) diz que hoje o diagnóstico de hepatotoxicidade continua sendo um desafio na prática clínica. As transaminases (ALT/AST) são os parâmetros laboratoriais mais úteis para o monitoramento da toxicidade do fígado.

Nos quadros 2 e 3 pode-se observar um grande conflito de ideias e teorias a respeito da segurança e eficácia no tratamento usando monoterapia com metotrexato e com a combinação desta droga com a leflunomida. Lee (2012) em seus estudos relata que o metotrexato possui um potente efeito terapêutico, sendo raro o aparecimento de fibrose hepática e hepatites medicamentosas devido ao seu uso. A leflunomida, que foi desenvolvida recentemente, é em muitas vezes utilizada em combinação com metotrexato, e tem sido relatado um aumento significativo do risco de hepatotoxicidade, e indução de outras complicações grave, incluindo fibrose hepática. Já Bird (2013) encontrou uma vantagem em relação a maior eficácia terapêutica com a combinação. Anormalidades de função hepática e neutropenia em pacientes utilizando a combinação de metotrexato e leflunomida foram leves e eram equivalentes aos observados em monoterapia com metotrexato.

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico derivado de aminopterina, seu mecanismo de ação envolve a inibição da diidrofolato redutase, a enzima responsável pela síntese de DNA, RNA e proteínas. O metotrexato é a droga modificadora do curso da doença mais eficaz usada na artrite reumatoide, com baixa toxicidade e excelente tolerância. Infelizmente o metotrexato isolado não controla por completo a atividade da doença (L. TILLING; S. TOWNSEND; J. DAVID, 2006)

Pereira (2009) afirma que em vários estudos a monoterapia com o metotrexato foi superior a terapia combinada com a leflunomida, em relação à segurança e eficácia, resultando em respostas mais significativas no processo de remissão da doença. E os doentes que iniciam o tratamento com metotrexato devem incluir uma avaliação clínica das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase (AST/ALT), devido a um pequeno e raro risco de toxicidade hepática.

Alves (2009) declarou em sua pesquisa não ter observado diferenças estatisticamente significantes na alteração de enzimas hepáticas entre o grupo tratado com metotrexato e o grupo

tratado como metotrexato combinado com a leflunomida, tendo o grupo com monoterapia apresentado 11,5% de alterações e o grupo com terapia combinada 11,1%. Então do ponto de vista hepático, a monoterapia com metotrexato parece ser tão segura quanto a associação com a leflunomida.

Londono (2012) afirma em suas pesquisas que a combinação de metotrexato e leflunomida proporciona benefícios clínicos potenciais, com tolerabilidade aceitável, embora a elevação das enzimas hepáticas exija monitoração cuidadosa e frequente dos níveis das transaminases.

Singer (2009) comparou em pacientes com resposta inadequada à monoterapia com metotrexato a adição de leflunomida. Testes de função hepática anormais foram mais frequentes em doentes que receberam a combinação, onde ocorreu um aumento significativo dos níveis alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), com elevações maiores que três vezes do limite normal. A combinação de duas ou mais drogas modificadoras do curso da doença ou DMCD e um agente biológico é superior à monoterapia para melhorar os sinais e sintomas clínicos da doença e reduzir a taxa de danos nas articulações. Além de retardar a progressão da doença, a combinação de DMCD pode até resultar em remissão clínica. As combinações possuem ação mais lenta que os corticoides e agentes biológicos e podem ocasionar efeitos adversos e falta de eficácia.

## CONCLUSÕES

Com a realização desta revisão de literatura, podemos chegar à conclusão que mais estudos são necessários para que se possa concretizar um resultado definitivo sobre a questão da toxicidade hepática causada pela terapia combinada de metotrexato mais leflunomida e com a monoterapia com o metotrexato. Por outro lado, há evidências em nosso estudo que a monoterapia é a mais indicada para o tratamento da artrite reumatoide, pois somente 9 dos 20 autores citados em nossos resultados afirmam que a terapia com a combinação seria menos hepatotóxica.

## REFERÊNCIAS:

ALVES, J.; RODRIGUES, A.N. Toxicidade hepática é rara em pacientes com artrite reumatoide usando terapia combinada de

leflunomida e metotrexato. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 2, 2011.

BIRD, P.; GRIFFITHS, H.; TYMMS, K.; NICHOLLS, D.; ROBERTS, L.; ARNOLD, M.; BURNET, S.; DE JAGER, J.; SCOTT, J.; ZOCHLING, J.; LITTLEJOHN, G.; Safety of Methotrexate in Combination With Leflunomide in Rheumatoid Arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 40, n. 3, 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide**, JUNHO/2013.

CERVO, A.L.; BERVIAN, P, A; DA SILVA. R. **Metodologia científica**. 6 ed. São Paulo: Pearson Hall, 2007.

FERNANDES, V.; ASSIS, T.M.; QUEIROZ, C.C.; FIGUEIREDO, P.P.R.; OLIVEIRA, R.U.; SILVA, N.A. Uso de terapias biológicas no tratamento da artrite reumatoide: comparação entre as principais recomendações mundiais e a brasileira. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v. 51, n. 3, 2011.

GAUJOUX-VIALA, C.; NAM, J.; RAMIRO, S.; LANDEWÉ, R.; BUCH, M.H.; SMOLEN, J.S.; GOSSEC, L. Efficacy of conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of theumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**. v. 73, n. 3, 2014.

HERNANDEZ-BALDIZON, S. Cómo hacer buen uso del metotrexato em artritis

reumatoide. **Reumatol Clin**, v. 8, n. 1, 2012.

KATCHAMART, W.; TRUDEAU, J.; PHUMETHUM, V.; BOMBARDIER, C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy whit non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Ann Rheum Dis**, v. 68, n. 7, 2009.

LAKATOS, E.M.; MARCONI, M.A. **Fundamentos de metodologia científica**. 6 ed. São Paulo: Atlas, 2010.

LEE S.W.; PARK H.J.; KIM B.K.; HAN K.H.; LEE S.K.; KIM S.U.; PARK Y.B. Leflunomide increases the risk of silent liver fibrosis in patients whit rheumatoid arthritis receiving methotrexate. **Arthritis Research Therapy**, v. 14, n. 5, 2012.

LONDONO, J; SANTOS, A.M.; SANTOS, P.I.; CUBIDEZ, M.F.; GUZMAN, C.; VALLE-OÑATE, R. Eficácia terapêutica e segurança de metotrexato + leflunomida em pacientes colombianos com artrite reumatoide ativa refratária ao tratamento convencional. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v. 52, n. 6, 2012.

MOTA, L.M.H.; CRUZ, B.A.; BRENOL, C.V.; PEREIRA, I.A.; REZENDE-FRONZA, L.S.; BERTOLO, M.B.; FREITAS, M.V.C.; SILVA, N.S.; LOUZADA-JUNIOR, P.; GIORGI, R.D.N.; LIMA, R.A.C; BERNARDO, W.M.; PINHEIRO, G.R.C.. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v. 53, n. 2, 2013.

MOTA, L.M.H.; CRUZ, B.A.; BRENOL, C.V.; PEREIRA, I.A.; REZENDE-FRONZA, L.S.; BERTOLO, M.B.; FREITAS, M.V.C.; SILVA, N.S.; LOUZADA-JUNIOR, P.; GIORGI, R.D.N.; LIMA, R.A.C; BERNARDO, W.M.; PINHEIRO, G.R.C.. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v. 52, n. 2, 2012.

PEREIRA, I.A.; CRUZ, B.A.; XAVIER, R.M.; PINHEIRO, G.R.C.; TITTON, D.C.; GIORGI, R.D.N; ROCHA, F.A.C.; LAURINDO, I.M.M.; BÉRTOLO, M.B.; DOUGADOS, M. 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, 2009.

RATH, T.; RUBBERT, A. Drug combinations with methotrexate to treat rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol**, v. 28, n. 5, 2010.

ROSA, D.J.F. Nodulose acelerada na artrite reumatóide durante terapia com Leflunomida. **Rev. Bras. Reumatol**, São Paulo, v. 47, n. 3. 2007.

SILVA, M.C.A.; ANTONELLO, V.S.; SILVA, F. A. Ageusia e anosmia na vigência de tratamento com leflunomida para artrite reumatoide (AR). **Rev. Bras. Reumatol**, v. 45, n. 6, 2005.

SINGER, O. et al. Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drug Use in Rheumatoid Arthritis. **International Journal of Advances in Rheumatology**, v. 6, n. 4, 2009.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 6, 2010.

TILLING, L.; TOWNSEND, S.; DAVID, J. Methotrexate and Hepatic Toxicity in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis. **Clin Drug Invest**, v. 26, n. 2, 2006.

TODOERTI, M.; MAGLIONE, W.; BERNERO, E.; BORTOLUZZI, A.; COLACI, M.; GALUPPI, E.; PAOLINO, S.; TALARICO, R.; CUTOLO, M.; FERRI, C.; TROTTA, F.; BOMBARDIERI, S.; MONTECUCCO, C.M.; SINIGAGLIA, L. Systematic review of 2008-2012 literature and update of recommendations for the use of Methotrexate in rheumatic diseases, whit a focus on rhreumatoid arthritis. **Reumatismo**, v. 65. n. 5, 2013.

TOSCANO, E.; COTTA, J.; ROBLES, M.; LUCENA, M.I.; ANDRADE, R.J. Toxicidad hepática inducida por los nuevos fármacos inmunosupresores. **Gastroenterol Hepatol**, v. 33, n.1, 2009.

TOTH, P.; BERND, R. Leucopenia grave em paciente com artrite reumatoide tratada com combinação de metotrexato e leflunomida. **Rev. Bras. Reumatol**, São Paulo, v. 54, n. 2, 2014.

VIEIRA, F.S.; ZUCCHI, P. Financiamento da assistência farmacêutica no sistema único de saúde. **Saúde soc**, v. 22, n.1, 2013.

VISSER, K.; KATCHAMART, W.; LOZA, E.; MARTINEZ-LOPEZ, J.A.; SALLIOT, C.; TRUDEAU, J.; BOMBARDIER,

C.; CARMONA, L.; VAN DER HEIJDE,  
D.; BIJLSMA, J.W.; BOUMPAS,  
D.T.; CANHAO, H. EDWARDS,  
C.J.; HAMURYUDAN, V.; KVIEN T.K.; LEEB,  
B.F.; MARTÍN-MOLA, E.M.; MIELANTS,  
H.; MÜLLER-LADNER, U.; MURPHY,  
G.; ØSTERGAARD, M.; PEREIRA,  
I.A.; RAMOS-REMUS, C.; VALENTINI  
G.; ZOCHLING J.; DOUGADOS M.  
Multinational evidence-based recommendations  
for the use of methotrexate in rheumatic  
disorders with a focus on rheumatoid arthritis:  
integrating systematic literature research and  
expert opinion of a broad international panel of  
rheumatologists in the 3E Initiative. **Ann Rheum  
Dis**, v. 68, n. 7. 2009.

## Quadro 1. Apresentação dos artigos incluídos na revisão da literatura.

ANO	TÍTULO DO ARTIGO	AUTOR	PERIÓDICO
2009	Toxicidade hepática é rara em pacientes com artrite reumatoide usando terapia combinada de leflunomida + metotrexato.	Alves et al.	Revista brasileira de reumatologia
2010	Combinação de medicamentos com metotrexato para o tratamento da artrite reumatoide.	T. Rath; A. Rubert	Clinical And Experimental Rheumatology
2009	Avaliação do uso de drogas antirreumáticas modificadoras da doença.	O. Singer et al.	International Journal of Advances in Rheumatology
2014	Leucopenia grave em pacientes com artrite reumatoide tratados com combinação de metotrexato + leflunomida.	P. Toth; R. Bernd	Revista brasileira de reumatologia
2012	Eficácia terapêutica e segurança de MTX+LEF em pacientes colombianos com AR ativa refratária ao tratamento convencional.	Londono et al	Revista brasileira de reumatologia
2009	Recomendações baseadas em evidências multinacionais para o uso do metotrexato nas doenças reumáticas, com foco na artrite reumatoide: integração da investigação sistemática da literatura e opinião de especialistas de um amplo painel internacional de reumatologistas na iniciativa 3 E.	K. Visser et al.	Ann Rheum Dis
2006	Metotrexato e toxicidade hepática na AR e artrite psoriática.	L. Tilling; S. Townsend; J. David	Clin Drug Invest
2012	Como fazer o bom uso do metotrexato na artrite reumatoide.	S. Hernandez-Baldizon	Reumatologia clínica
2014	Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide	L. M. H. Mota et al	Revista brasileira de reumatologia
2014	Eficácia dos medicamentos antirreumáticos sintéticos convencionais modificadores da doença, glicocorticoides e tofacitinib: uma revisão sistemática da literatura informando as atualizações das recomendações EULAR 2013 para a gestão da artrite reumatoide.	C. Gaujoux-Viala et al.	Ann Rheum Dis
2013	Segurança do metotrexato em combinação com leflunomida na AR.	P. Bird et al	The Journal of Rheumatology
2011	Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide.	F. Begatini et al	Revista brasileira de reumatologia
2009	Recomendações nacionais baseadas em evidências científicas e opiniões dos especialistas sobre o uso do metotrexato nas doenças reumáticas especialmente na AR. Resultados da iniciação 3 E do Brasil.	Pereira et al.	Revista brasileira de reumatologia
2007	Nodulose acelerada na artrite reumatoide durante terapia com leflunomida.	Rosa et al.	Revista brasileira de reumatologia
2010	Toxicidade hepática induzida por novas drogas imunossupressoras.	E. Toscano et al.	Gastroenterol Hepatol
2013	Revisão sistemática da literatura 2008-2012 e atualização de recomendações para o uso do metotrexato nas doenças reumáticas, com foco na artrite reumatoide.	M. Todoerti et al.	Reumatismo
2012	A leflunomida aumenta o risco de fibrose hepática silenciosa em pacientes com AR ao receber metotrexato.	S. W. Lee et al.	Arthritis Research Therapy
2009	Eficácia e toxicidade do metotrexato em monoterapia contra terapia de combinação com medicamentos antirreumáticos não-biológicos modificadores da doença na artrite reumatoide: uma revisão sistemática e meta-análise.	W. Katchamart et al.	Ann Rheum Dis
2012	Consenso 2012 da sociedade brasileira de reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide no Brasil.	L. M. H. Mota.	Revista brasileira de reumatologia
2010	EULAR recomendações para o tratamento da AR com medicamentos antirreumáticos sintéticos modificadores da doença e biológicos.	J. S. Smole et al.	Ann Rheum Dis

Fonte: Autoria própria. 2015.

**Quadro 2. Autores que concluem que o metotrexato e a leflunomida em terapia combinada é mais seguro e eficaz em relação a monoterapia com metotrexato.**

ARTIGO	OBJETIVO	RESULTADO
<b>Recomendações nacionais baseadas em evidências científicas e opiniões dos especialistas sobre o uso do metotrexato nas doenças reumáticas especialmente na AR. Resultados da iniciação 3 E do Brasil</b>	Criar recomendações baseadas em evidências científicas e opiniões de especialistas sobre o do MTX, as quais permitirão melhorar nossa prática clínica.	Recomenda-se a combinação de metotrexato com outras drogas antirreumáticas modificadoras da doença, pois apresentou discreto risco de toxicidade hepática e apresentou-se mais eficaz.
<b>Nodulose acelerada na artrite reumatoide durante terapia com leflunomida.</b>	Relatar o caso de uma paciente uma paciente com nodulose acelerada durante o tratamento de artrite reumatoide com leflunomida e fazer uma revisão dos principais aspectos envolvidos nessa complicação.	O paciente não apresentou toxicidade hepática com o uso da droga antirreumática.
<b>Leucopenia grave em pacientes com artrite reumatoide tratados com combinação de metotrexato + leflunomida.</b>	Analisar o caso de uma paciente com artrite reumatoide tratada com combinação de metotrexato e leflunomida.	O tratamento com a combinação de metotrexato e leflunomida foi mais eficaz e segura em comparação com a monoterapia.
<b>Toxicidade hepática é rara em pacientes com artrite reumatoide usando terapia combinada de leflunomida + metotrexato.</b>	Avaliar a incidência de toxicidade hepática no tratamento da artrite reumatoide ativa usando terapia combinada de LEF-MTX em comparação com monoterapia com MTX.	A combinação de leflunomida com metotrexato apresentou-se mais eficaz e com apenas elevações reversíveis das transaminases.
<b>Eficácia terapêutica e segurança de MTX+LEF em pacientes colombianos com AR ativa refratária ao tratamento convencional.</b>	Avaliar a eficácia e a segurança terapêutica da combinação de MTX-LEF em pacientes com artrite reumatoide ativa.	A combinação de LEF+MTX proporcionou benefícios clínicos potenciais, com tolerabilidade aceitável, porém um pequeno risco de elevação das enzimas hepáticas exija monitoramento dos níveis das transaminases.
<b>Consenso 2012 da sociedade brasileira de reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide no Brasil.</b>	Elaborar recomendações para o tratamento da artrite reumatoide.	A combinação de LEF+MTX é eficaz para o tratamento da artrite reumatoide, porém o monitoramento das enzimas hepáticas deve ser feito por apresentar um pequeno risco de toxicidade hepática.
<b>Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide</b>	Estabelecer diretrizes consensuais para o tratamento da AR no Brasil e definir e embasar os reumatologistas brasileiros, utilizando evidências do no estudo.	A combinação de LEF+MTX é eficaz e seguro para o tratamento da AR, porém deve ser feito o monitoramento das enzimas hepáticas, pois pode haver pequena elevação desses enzimas.
<b>Segurança do metotrexato em combinação com leflunomida na AR.</b>	Avaliar a segurança do tratamento de doentes com AR com a combinação de MTX+LEF em comparação com a monoterapia com MTX, na prática clínica.	As alterações hepáticas com a combinação de MTX-LEF são leves, com pequeno aumento das transaminases em comparação com a monoterapia com MTX.
<b>Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide.</b>	Quantificar a polifarmácia em um grupo de pacientes com AR e realizar um levantamento sobre o risco de potenciais interações indesejáveis entre os medicamentos utilizados no manejo dessa doença e os fármacos utilizados em enfermidades não crônicas.	As combinações de drogas antirreumáticas são mais seguras e eficazes do que a monoterapia.

Fonte: Autoria própria. 2015.

**Quadro 3. Autores que concluem que a monoterapia com metotrexato é mais segura e eficaz em relação a terapia com combinação de leflunomida e metotrexato.**

ARTIGO	OBJETIVO	RESULTADO
<b>Toxicidade hepática induzida por novas drogas imunossupressoras.</b>	Analisar os efeitos hepáticos induzidos por novas drogas imunossupressoras	A leflunomida possui um maior potencial hepatotóxico se combinada com o metotrexato.
<b>EULAR recomendações para o tratamento da AR com medicamentos antirreumáticos sintéticos modificadores da doença e biológicos.</b>	Desenvolver recomendações para o tratamento da AR com a utilização de drogas antirreumáticas sintéticas modificadoras da doença e biológicas.	A combinação de drogas sintéticas antirreumáticas modificadoras da doença possuem baixa eficácia e alto risco de toxicidade hepática.
<b>Combinação de medicamentos com metotrexato para o tratamento da artrite reumatoide.</b>	Avaliar a eficácia e segurança da combinação do MTX com outras drogas antirreumáticas.	Tanto o metotrexato como leflunomida são potencialmente hepatotóxicos para a terapia combinada por conta dos seus diferentes mecanismos de ação.
<b>Avaliação do uso de drogas antirreumáticas modificadoras da doença.</b>	Avaliar o uso de drogas modificadoras do curso da doença no tratamento da artrite reumatoide.	Pacientes que utilizaram a terapia com combinação de LEF+MTX apresentaram uma elevação significativa dos níveis de AST e ALT.
<b>Revisão sistemática da literatura 2008-2012 e atualização de recomendações para o uso do metotrexato nas doenças reumáticas, com foco na artrite reumatoide.</b>	Atualizar as recomendações do consenso italiano de 2010, sobre o uso do metotrexato na artrite reumatoide e outras reumáticas.	A leflunomida e o metotrexato possuem alto risco de desenvolverem elevações das enzimas hepáticas.
<b>A leflunomida aumenta o risco de fibrose hepática silenciosa em pacientes com AR ao receber metotrexato.</b>	Verificar o aumento do risco de fibrose hepática silenciosa em pacientes com ao receber MTX.	A terapia com a combinação de MTX+LEF possui risco significativo de toxicidade hepática, e consequentemente fibrose hepática.
<b>Recomendações nacionais baseadas em evidências científicas e opiniões dos especialistas sobre o uso do metotrexato nas doenças reumáticas especialmente na AR. Resultados da iniciação 3 E do Brasil.</b>	Desenvolver recomendações para o uso de metotrexato na prática clínica diária nas doenças reumáticas.	A combinação de MTX+LEF aumentou os benefícios terapêuticos, porém aumentou significamente o risco de danos hepáticos.
<b>Eficácia e toxicidade do metotrexato em monoterapia contra terapia de combinação com medicamentos antirreumáticos não-biológicos modificadores da doença na artrite reumatoide: uma revisão sistemática e meta-análise.</b>	Avaliar a eficácia e toxicidade do MTX em monoterapia em comparação com a combinação de MTX com drogas antirreumáticas modificadoras da doença não biológicas em adultos com AR.	A monoterapia com metotrexato é mais indicada do que a combinação com outras drogas modificadoras do curso da doença por ser mais segura e eficaz.
<b>Metotrexato e toxicidade hepática na AR e artrite psoriática.</b>	Demonstrar o perfil de efeitos adversos do MTX quando utilizado no tratamento da AR e artrite psoriática.	Alto risco de danos hepáticos quando usando em combinação com outras drogas antirreumáticas.
<b>Como fazer o bom uso do metotrexato na artrite reumatoide.</b>	Analisar a forma mais segura para o uso para o uso do metotrexato no tratamento da artrite reumatoide.	A monoterapia com metotrexato apresentou um menor risco de toxicidade hepática em comparação com a combinação com a leflunomida.
<b>Eficácia dos medicamentos antirreumáticos sintéticos convencionais modificadores da doença, glicocorticoides e tofacitinib: uma revisão sistemática da literatura informando as atualizações das recomendações EULAR 2013 para a gestão da artrite reumatoide.</b>	Atualizar uma antiga revisão sistemática da eficácia os medicamentos antirreumáticos sintéticos convencionais modificadores da doença na artrite reumatoide.	A combinação do metotrexato com outras drogas modificadoras do curso da doença produz toxicidade hepática, sendo mais seguro a monoterapia com metotrexato.

Fonte: Autoria própria. 2015.

