



---

# ***DOENÇA DE CROHN***

## ***TRATAMENTO COM METOTREXATE***

***GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO BRASIL***  
***FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA***  
***SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA***

Zaltman C, Amarante H, Brenner MM, Costa MHM, Flores C, Leal R F, Santana G, Zeroncio M.

***ELABORAÇÃO: 22 DE OUTUBRO DE 2017.***

---

**METOTREXATO É O SEGUNDO AGENTE IMUNOSSUPRESSOR MAIS COMUMENTE UTILIZADO PARA A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL. A DOENÇA DE CROHN É UM TIPO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL QUE PODE AFETAR QUALQUER PARTE DO APARELHO DIGESTIVO, DESDE A BOCA ATÉ AO ÂNUS. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES, QUE POSSAM AUXILIAR NA TOMADA DE DECISÃO, FRENTE A PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN, EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO COM METOTREAXATE. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO: PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN, I DE INDICADOR TRATAMENTO COM METOTREXATE, C COMPARATIVO COM OUTRAS MODALIDADES DE TRATAMENTO E O DE DESFECHOS EVOLUÇÃO CLÍNICA. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, FORAM ENCONTRADOS 378 TRABALHOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA, SENDO UTILIZADOS 13 DESTES. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.**

---

## *INTRODUÇÃO*

---

Metotrexato (MTX) é o segundo agente imunossupressor mais comumente utilizado para a Doença Inflamatória Intestinal (DII) sendo eficaz na Doença de Crohn (DC) <sup>1</sup>(**B**).

O MTX atua inibindo a diidrofolato redutase e interfere com a biossíntese de purinas e pirimidinas, impedindo a síntese de DNA, RNA e proteínas celulares. Além dos efeitos citotóxicos, pode ter efeitos anti-inflamatórios por inibição da síntese dos eicosanoides e outras citocinas <sup>2</sup>(**B**).

---

## RESULTADOS

---

### INDUÇÃO DA REMISSÃO

Uma revisão sistemática que incluiu sete ECRs (n=495), todos com limitações metodológicas (alocação com ocultação incerta, falta de cegamento e alta taxa de perda), comparou MTX oral ou parenteral com placebo ou outras medicações em pacientes adultos com DC refratária. A heterogeneidade da população, intervenções e desfechos analisados impediram a meta-análise <sup>3</sup>(**A**).

Um ECR (n=141) comparando MTX IM em pacientes corticodependentes, na dose de 25 mg/semana com placebo mostrou que o MTX aumentou significativamente a remissão livre de corticoide (39% vs. 19%; p = 0,025; NNT = 5); reduziu o uso de prednisona (p = 0,026), porém, aumentou o abandono do tratamento por eventos adversos (17% vs. 2%; p= 0,012; NNH = 6), no período de 16 semanas <sup>4</sup>(**B**). Dois outros estudos incluindo adultos com doença refratária (n=85), compararam MTX oral (12,5 - 15 mg/semana) com placebo, e não mostraram diferença significativa na indução da remissão ou no abandono do estudo por eventos adversos, em 16 semanas <sup>5,6</sup>(**B**).

Na comparação do MTX oral ou parenteral com tiopurinas não houve diferença significativa na taxa de remissão em 24-36 semanas (três estudos n=143) <sup>6-8</sup>(**B**). Um estudo (n=54) que comparou MTX parenteral e oral com azatioprina oral mostrou uma taxa maior de eventos adversos com MTX (63% vs. 26%; p<0,05; NNH = 2) <sup>8</sup>(**B**).

A terapia combinada de MTX (20mg/semana – IV) com infliximabe não aumentou a taxa de remissão em 14-24 semanas em uma análise de dois ECRs <sup>9,10</sup>(**B**).

## MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

Uma revisão sistemática que incluiu cinco ECRs avaliou o uso do MTX na manutenção da remissão em 333 pacientes adultos com DC. A remissão foi definida como pontuação CDAI  $\leq 150$ , com ou sem a necessidade de corticoterapia contínua<sup>11</sup>(B). Sendo que 65% dos pacientes no metotrexato (IM) mantiveram remissão comparado a 39% do placebo (RR 1.67, 95% IC 1.05 a 2.67). Também 90% dos pacientes com MTX oral mantiveram remissão comparado a 67% do placebo (RR 1.67, 95% IC 1.05 a 2.67).

Em um ECR com ocultação da alocação não especificada, 76 pacientes adultos com DC crônica ativa que obtiveram remissão com MTX IM 25 mg / semana durante 16-24 semanas foram randomizados para dose de 15 mg / semana (n=40) *versus* placebo (n=36), durante 40 semanas. A taxa de remissão em 40 semanas foi de 65% no grupo MTX e 39% no placebo ( $p= 0,04$ ; NNT = 4 com um IC95% do NNT 2-23). Foi necessária prednisona por recidiva em 28% vs. 58% ( $p=0,01$ ; NNT = 4) para os grupos MTX e placebo, respectivamente. Não houve diferença entre os grupos na taxa de eventos adversos totais assim como no número de eventos adversos graves<sup>12</sup>(B).

Outro ECR (n=22) que comparou MTX 12,5 mg VO semanal com placebo não mostrou diferença estatística significância (90% vs. 66,7%, respectivamente, RR = 1.67, 95% CI95% 1.05 a 2.67), na taxa de remissão em 36 semanas de tratamento<sup>6</sup>(B).

Uma análise de dois ECRs<sup>6,7</sup>(B) – em pacientes com DC intestinal (delgado e grosso) (n=50) com dados agrupados, comparando MTX oral com 6-mercaptopurina, não mostrou diferença na manutenção da remissão entre os dois grupos (77% vs. 57%, respectivamente; RR = 1,36; CI95% 0.92 a 2.00)<sup>12</sup>(B).

Dois ECRs (n= 145)<sup>9,10</sup>(B) – em pacientes com DC intestinal (delgado e grosso) foram agrupados em uma análise que não mostrou diferença após 36-48 semanas de tratamento entre os grupos tratados com terapia combinada - MTX associado a infliximabe(IFX) -e monoterapia com IFX (54% vs. 54%, respectivamente; RR = 1,02; IC95% 0,76 a 1,38)<sup>12</sup>(B). Entretanto, o MTX reduziu a formação de anticorpo anti-infliximabe (anti-TNF- $\alpha$ )<sup>10</sup>(B), sugerindo que a terapia combinada possa aumentar a durabilidade da remissão. Os achados de outro estudo favorecem esta mesma hipótese, onde verificou-se que a terapia combinada de biológicos anti-TNF- $\alpha$  com MTX em doses semanais de 15–25 mg parenteral foi superior na manutenção da remissão clínica comparada com MTX em doses menores<sup>13</sup>(B).

## **RECOMENDAÇÕES:**

**A terapia semanal com metotrexato 25 mg IM é eficaz na indução da remissão em adultos com doença de Crohn refratária. Esta remissão pode ser mantida com dose semanal de 15 mg (VO ou IM).**

**A associação de Metotrexato IM com a prednisona permite a melhora clínica, reduzindo a necessidade do corticoide em pacientes com doença ativa.**

**Não existe benefício na adição de metotrexato à terapia com infliximabe para indução da remissão.**

**A terapia combinada de metotrexato 15-25mg / semana parenteral, com anti-TNF reduz a formação de anticorpos antidroga e pode melhorar os resultados a longo prazo.**

---

## REFERÊNCIAS

---

1. van Dieren JM, Kuipers EJ, Samsom JN, Nieuwenhuis EE, van der Woude CJ. Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(4):311-27. [PMID: 16633053]
2. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest* 1993; 92(6):2675-82. [PMID: 8254024]
3. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 6; 8:CD003459. [PMID: 25099640]
4. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995 2; 332(5):292-7. [PMID: 7816064]
5. Arora S, Katkov W, Cooley J, Kemp JA, Johnston DE, Schapiro RH et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1999; 46(27):1724-9. [PMID: 10430331]
6. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(12):2203-9. [PMID: 9399753]
7. Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(11):1227-33. [PMID: 1111178]
8. Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomised, investigator-blind study. *Dig Liver Dis* 2003; 35(9):619-27. [PMID: 14563183]
9. Schröder O, Blumenstein I, Stein J. Combining infliximab with methotrexate for the induction and maintenance of remission in refractory Crohn's disease: a controlled pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(1):11-6. [PMID: 16357613]
10. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146(3):681-688.e1. [PMID: 24269926]
11. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 26; 8:CD006884. [PMID: 25157445]
12. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000 1; 342(22):1627-32. [PMID: 10833208]
13. Colman RJ, Rubin DT. Optimal doses of methotrexate combined with anti-TNF therapy to maintain clinical remission in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(4):312-7. [PMID: 25616487].

- 14.** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
- 15.** Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
- 16.** Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- 17.** Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: [http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old\\_levels.Htm](http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.Htm).



---

## ANEXO I

---

### 1. Dúvida Clínica

Qual o papel (benefício e dano) do metotrexate no tratamento da Doença de Crohn?

### 2. Pergunta Estruturada

P: Doença de Crohn
I: Tratamento com metotrexate
C: Outras modalidades de tratamento
O: benefício ou dano

**Tabela 1** – Componentes do PICO

### 3. Estratégia de Busca de Evidência

Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohns Disease OR Inflammatory Bowel Disease OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) AND (Immunosuppressive Agents OR Methotrexate) AND Random\*

### 4. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed, Central e Lilacs via BVS, EMBASE e CINAHL via EBSCO. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

<b>BASE DE INFORMAÇÃO</b>	<b>NÚMERO DE TRABALHOS</b>
<b>Primária</b>	
PubMed-Medline	<b>378</b>

**Tabela 2** – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica em 16/08/2017

## **5. Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados**

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas, de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e descritos, nos componentes do PICO, separando-se, por fim, os trabalhos com potencial relevância.

### **5.1 Segundo os desenhos de estudo**

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Foram incluídas revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e/ou estudos comparativos observacionais. A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (scores) discriminatórios JADAD<sup>14</sup> e GRADE<sup>15</sup> para os ECRs.

### **5.2 Idioma**

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

### **5.3 Segundo a publicação**

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

## 6. Método de avaliação crítica

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 3). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD<sup>14</sup>, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE<sup>15</sup> (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 4), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE<sup>16</sup>, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

<b>Dados do estudo</b> Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	<b>Cálculo da amostra</b> Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
<b>Seleção dos pacientes</b> Critérios de inclusão e exclusão	<b>Pacientes</b> Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
<b>Randomização</b> Descrição e alocação vendada	<b>Seguimento dos pacientes</b> Tempo, perdas, migração
<b>Protocolo de tratamento</b> Intervenção, controle e cegamento	<b>Análise</b> Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
<b>Desfechos considerados</b> Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	<b>Resultado</b> Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

**Tabela 3** - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

<b>Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos</b> <b>(máx. 2 pontos)</b>	<b>Definição da exposição</b> <b>(máx. 1 ponto)</b>	<b>Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo</b> <b>(máx. 1 ponto)</b>	<b>Comparabilidade na base do desenho ou da análise</b> <b>(máx. 2 pontos)</b>	<b>Avaliação do desfecho</b> <b>(máx. 1 ponto)</b>	<b>Tempo apropriado de seguimento</b> <b>(máx. 2 pontos)</b>	<b>Score e nível da evidência</b>
---	--	---	---	---	---	-----------------------------------

**Tabela 4** - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

## 7. Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 5).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

**Tabela 5** - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

## 8. Recomendações

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford<sup>17</sup>, e da utilização do sistema GRADE<sup>15</sup>.

## 9. Conflito de interesse

**Cyrla Zaltman** -Apoio científico: Abbvie, Janssen, UCB, Takeda, Pesquisa Clínica- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB, Ferring; Palestrante- Abbvie, Janssen, UCB; Advisory board – Abbvie, UCB, Janssen;

**Heda Amarante:** Apoio científico: Abbvie, Janssen, Takeda, UCB, Ferring e Pfizer. Pesquisa clínica: Abbvie, Janssen, Takeda;

**Marta Machado Brenner** – Apoio científico-Janssen, Abbvie, UCB; Palestrante-UCB, Takeda, Janssen, Abbvie; Advisory board- Janssen, UCB;

**Marcia Henriques Magalhães Costa-** Apoio científico: Abbvie, Janssen, UCB, Takeda; Palestrante- Abbvie, Janssen, UCB;

**Cristina Flores-** Apoio científico-Janssen, Abbvie, Takeda ; Palestrante: Janssen, Abbvie, Takeda e UCB ;Advisory board- Janssen;

**Raquel Franco Leal-** Apoio científico: Abbvie, Takeda;

**Genoile Santana-** Apoio científico - Abbvie, Ferring, Janssen, Pfizer, Takeda, UCB; Pesquisa clínica- Sanofi, Takeda; Palestrante- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB; Advisory board - Janssen, Pfizer, UCB;

**Marco Antonio Zeroncio-** Apoio científico - Abbvie, Ferring, Janssen, Pfizer, Takeda, UCB; Palestrante- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB; Advisory board - Janssen, Pfizer, UCB, Takeda, Abbvie

## 10. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



**APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES**