



RETOCOLITE ULCERATIVA

TRATAMENTO COM METOTREXATO

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

Chebli JM, Vieira A, Damião AOMC, Vilela EG, Teixeira FV, Albuquerque IC, Parente JML, ,
Ambrogini O, Saad-Hossne R, Miszputen SJ.

ELABORAÇÃO: 23 DE SETEMBRO DE 2018.

O METOTREXATO, ANTAGONISTA FOLATO, É UM MEDICAMENTO IMUNOSSUPRESSOR COM PROPRIEDADES ANTI INFLAMATÓRIAS. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES QUANTO À EFICÁCIA E EFETIVIDADE DO METOTREXATO NO TRATAMENTO DA RETOCOLITE ULCERATIVA. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO: PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA, I DE INDICADOR METOTREXATO E O DE DESFECHOS BENEFICIO OU DANO. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, FORAM ENCONTRADOS 856 TRABALHOS SENDO UTILIZADOS 7 DESTES PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

O metotrexato, antagonista folato, é um medicamento imunossupressor com propriedades anti inflamatórias sendo eficaz no tratamento de diversas enfermidades inflamatórias, incluindo a doença de Crohn e colite ulcerativa. Seu mecanismo de ação é a inibição da diidrofolatoredutase e, assim, interfere com a biossíntese de purinas e pirimidinas, que impede a síntese de DNA, RNA e proteínas celulares. Além destes efeitos citotóxicos, pode ter efeitos antiinflamatórios em relação à inibição da síntese dos eicosanoides e outras citocinas.

RESULTADOS

INDUÇÃO DE REMISSÃO

No momento, existe evidência insuficiente para sustentar o uso do metotrexato (MTX) na indução da remissão de pacientes com colite ulcerativa ativa corticodependente¹(**A**). Estudo comparativo entre o uso de metotrexato 12,5 mg/semana versus placebo por via oral na indução da remissão, em 67 pacientes com colite ulcerativa de moderada a grave demonstrou ausência de diferença significativa (RR = 0,96; IC95% 0,58 a 1,59) na taxa de remissão clínica e suspensão total de esteroides; após tempo médio para remissão de 4,1 meses no grupo metotrexato e 3,4 meses no grupo placebo. A exclusão de pacientes decorrente de eventos adversos não teve diferença significativa entre os grupos, (RR = 2,47; IC95% 0,23 a 25,91), sendo os eventos adversos mais frequentes com o metotrexato (7%) , a leucopenia e cefaleia ²(**B**).

Estudo comparativo envolvendo 34 pacientes estratificados em grupos conforme o uso de metotrexato, 6-mercaptopurina (6-MP) e de derivados de ácido 5-aminosalicílico após 30 semanas de tratamento. A indução de remissão clínica e retirada de esteroides não foi significativamente diferente na comparação de metotrexato (15 mg / semana oral) versus 6-MP (1,5mg/kg/dia oral), [RR = 0,74; IC95% 0,43 a 1,29], e de metotrexato versus derivados de ácido 5-aminosalicílico (3 g / dia oral), [RR = 2,23; IC95% 0,64 a 8,49]. Os eventos adversos relacionados ao uso do metotrexato foram náusea e dispepsia, alopecia leve, pequeno aumento nos níveis da aspartato aminotransferase, abscesso peritoneal, hipoalbuminemia, erupção cutânea e pneumonia atípica ³(**B**).

Uma série de pequenos estudos mostrou heterogeneidade na conceituação de resposta, no tempo de seguimento, na dose de metotrexato empregada (7,5 - 25 mg/semana) e na via de administração (oral, subcutânea, intramuscular).

Um estudo analisou dados de 91 pacientes com colite ulcerativa, corticodependentes ou refratários, que receberam MTX oral (14 mg / semana, em média) ou parenteral (25 mg / semana, em média) demonstrando que o 37% (25/68) dos pacientes do grupo MTX oral foi capaz de "desmamar" com sucesso a corticoterapia, em comparação a 30% (7/23) do grupo em uso parenteral, em até 12 meses de seguimento ⁴(B). Não foi possível estabelecer o impacto da dose ou da via de administração sobre as taxas de remissão na colite ulcerativa⁵(D).

MANUTENÇÃO DE REMISSÃO

O metotrexato não demonstrou ter um papel bem estabelecido na manutenção da remissão em pacientes com colite ulcerativa (falta de evidência) ⁶(A). O uso de metotrexato oral (12,5 mg por semana) em pacientes com colite ulcerativa utilizado na manutenção da remissão foi comparado com de placebo em 67 pacientes com colite ulcerativa ativa. O subgrupo de 32 pacientes que apresentou remissão clínica foi acompanhado por nove meses ou até a ocorrência da primeira recidiva. No grupo metotrexato, 64,7% apresentaram recidiva necessitando de indução com esteroide, e o mesmo ocorreu em 44,4% no grupo placebo, não havendo diferença significativa (OR = 2,255; IC95% 0,54 a 9,45; p = 0,27) ⁵(B). Outro estudo comparou metotrexato oral 15 mg/semana com placebo em pacientes com colite ulcerativa quiescente (N= 58) ⁷(B) e também não encontrou benefício com o agrupamento dos dois ECRs ⁶(A) (RR = 0,59; IC95% 0,04 a 7,90), Entretanto este resultado pode estar comprometido devido a grande heterogeneidade entre estes dois estudos (I² = 70%)

RECOMENDAÇÕES

No momento, existe evidência suficiente para sustentar o uso do metotrexato (MTX) na indução da remissão de pacientes com colite ulcerativa ativa corticodependente ou mesmo do metotrexato oral na manutenção da remissão em pacientes com colite ulcerativa. (B)

EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

Não há evidência de que diferentes doses ou vias de administração do metotrexato possam causar diferentes impactos sobre a taxa de remissão na colite ulcerativa. (B)

EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

REFERÊNCIAS

1. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 27;8:CD006618. PubMed PMID: 25162749.
2. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology* 1996;110(5):1416-21. PMID: 8613046.
3. 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: 11111780.
4. Khan N, Abbas AM, Moehlen M, Balart L. Methotrexate in ulcerative colitis: a nationwide retrospective cohort from the Veterans Affairs Health Care System. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(7):1379-83. PMID: 23542534.
5. Swaminath A, Taunk R, Lawlor G. Use of methotrexate in inflammatory bowel disease in 2014: A User's Guide. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014 6;5(3):113-21. PMID: 25133040.
6. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):630-42. PMID: 21407186.
7. Onuk MD , Kaymakoglu S , Demir K et al. Low-dose weekly methotrexate therapy in remission maintenance in ulcerative colitis [abstract] . *Gut* 1996 ; 39 (Suppl 3) : A75 .
8. 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.
9. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
10. 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.
11. 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.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

O metotrexate é eficaz e efetivo no tratamento da retocolite ulcerativa?

2. Pergunta Estruturada

P: Retocolite ulcerativa
I: metotrexato
C: --
O: benefício ou dano

Tabela 1 – Componentes do PICO

3. Estratégia de Busca de Evidência

#1 - (Inflammatory Bowel Diseases OR Ulcerative colitis)

#2 - (Immunosuppressive Agents OR Methotrexate)

#3 - (Therapy/narrow[filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR Comparative study OR Comparative studies)

(Inflammatory Bowel Diseases OR Ulcerative colitis) AND (Immunosuppressive Agents OR Methotrexate) AND (Therapy/narrow [filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR Comparative study OR Comparative studies)

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. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	856

Tabela 2 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica.

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 (escores) discriminatórios JADAD⁸ 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 JADAD⁸, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE⁹ (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 SCALE¹⁰, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

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

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

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

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 Oxford¹¹, e da utilização do sistema GRADE⁹ (**tabela 6**).

GRADE Working Group – GRAUS DE EVIDÊNCIA¹⁰		
QUALIDADE	RACIONAL	RISCO DE VIESES
ALTA	ESTUDOS FUTUROS DIFICILMENTE MODIFICARÃO A CONFIANÇA OBTIDA NA ESTIMATIVA DE EFEITO	BAIXO
MODERADA	ESTUDOS FUTUROS PROVAVELMENTE TERÃO IMPACTO NA CONFIANÇA OBTIDA DE ESTIMATIVA DO EFEITO, E PROVAVELMENTE MODIFICARÃO ESSA ESTIMATIVA	MODERADO
BAIXA	ESTUDOS FUTUROS MUITO PROVAVELMENTE TERÃO IMPORTANTE IMPACTO NA CONFIANÇA OBTIDA DE ESTIMATIVA DO EFEITO, E PROVAVELMENTE MODIFICARÃO ESSA ESTIMATIVA	ALTO
MUITO BAIXA	HÁ INCERTEZA SOBRE A ESTIMATIVA DE EFEITO	MUITO ALTO

9. Conflito de interesse

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes da elaboração desta diretriz.

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