



---

# **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 diidrofolato redutase 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 corticodependente<sup>1</sup>(**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 <sup>2</sup>(**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 <sup>3</sup>(**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 <sup>4</sup>(B). Não foi possível estabelecer o impacto da dose ou da via de administração sobre as taxas de remissão na colite ulcerativa<sup>5</sup>(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) <sup>6</sup>(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) <sup>5</sup>(B). Outro estudo comparou metotrexato oral 15 mg/semana com placebo em pacientes com colite ulcerativa quiescente ( N= 58) <sup>7</sup>(B) e também não encontrou benefício com o agrupamento dos dois ECRs <sup>6</sup>(A) (RR = 0,59; IC95% 0,04 a 7,90), Entretanto este resultado pode estar comprometido devido a grande heterogeneidade entre estes dois estudos (I<sup>2</sup> = 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](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.

<b>BASE DE INFORMAÇÃO</b>	<b>NÚMERO DE TRABALHOS</b>
<b>Primária</b>	
PubMed-Medline	<b>856</b>

**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 JADAD<sup>8</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>8</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>9</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>10</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> (máx. 2 pontos)	<b>Definição da exposição</b> (máx. 1 ponto)	<b>Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo</b> (máx. 1 ponto)	<b>Comparabilidade na base do desenho ou da análise</b> (máx. 2 pontos)	<b>Avaliação do desfecho</b> (máx. 1 ponto)	<b>Tempo apropriado de seguimento</b> (máx. 2 pontos)	<b>Escore 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>11</sup>, e da utilização do sistema GRADE<sup>9</sup> (**tabela 6**).

<b>GRADE Working Group – GRAUS DE EVIDÊNCIA<sup>10</sup></b>		
<b>QUALIDADE</b>	<b>RACIONAL</b>	<b>RISCO DE VIESES</b>
<b>ALTA</b>	<b>ESTUDOS FUTUROS DIFICILMENTE MODIFICARÃO A CONFIANÇA OBTIDA NA ESTIMATIVA DE EFEITO</b>	<b>BAIXO</b>
<b>MODERADA</b>	<b>ESTUDOS FUTUROS PROVAVELMENTE TERÃO IMPACTO NA CONFIANÇA OBTIDA DE ESTIMATIVA DO EFEITO, E PROVAVELMENTE MODIFICARÃO ESSA ESTIMATIVA</b>	<b>MODERADO</b>
<b>BAIXA</b>	<b>ESTUDOS FUTUROS MUITO PROVAVELMENTE TERÃO IMPORTANTE IMPACTO NA CONFIANÇA OBTIDA DE ESTIMATIVA DO EFEITO, E PROVAVELMENTE MODIFICARÃO ESSA ESTIMATIVA</b>	<b>ALTO</b>
<b>MUITO BAIXA</b>	<b>HÁ INCERTEZA SOBRE A ESTIMATIVA DE EFEITO</b>	<b>MUITO ALTO</b>

## **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**