JOSÉ RONALDO MATOS CARNEIRO

ESTUDO CLÍNICO, RANDÔMICO E DUPLO CEGO DO USO DO METOTREXATO EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

TESE APRESENTADA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM REUMATOLOGIA.

.

SÃO PAULO
1997

JOSÉ RONALDO MATOS CARNEIRO

ESTUDO CLÍNICO, RANDÔMICO E DUPLO CEGO DO USO DO METOTREXATO EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

TESE APRESENTADA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM REUMATOLOGIA.

ORIENTADOR:
PROFª. DRª. EMÍLIA INOUE SATO
COORDENADOR:
PROF. DR. MARCOS BOSI FERRAZ.

SÃO PAULO
1997

ABREVIATURAS

AAN = anticorpo antinuclear

AINH = antiinflamatórios não hormonais

ALT = alanina aminotransferase

AR = artrite reumatóide

AST = aspartato aminotransferase

B = branca

CAR = Colégio Americano de Reumatologia

CH_{50} = complemento hemolítico total

CAPS = cápsula

DNAn = DNA nativo

et al = et alli

FA= fosfatase alcalina

FEM= Femenino

δ-GT= gama-glutamiltransferase

IFI = imunofluorescência indireta

LES = lúpus eritematoso sistêmico

MASC =Masculino

MTX = metotrexato

NB = não branca

N^o = número

PAC = paciente

PL = placebo

SIND =síndrome

SLEDAI = systemic lupus erythematosus disease activity index

VHS= velocidade de hemossedimentação

ULC=úlcera

À **DEUS**, razão maior de todo trabalho humano

Aos meus pais, **JOSÉ** e **JOANA**, por seus ensinamentos de humildade e respeito à figura humana.

À **IRNA** , minha esposa, amiga e companheira de todos os momentos, pelo incentivo e ajuda.

Aos meus filhos, **LAÍSA** e ao **nenê** que vai nascer, expressões maior do meu amor.

dedico este trabalho

“ A verdadeira cultura é humanização, enquanto que a não-cultura e as falsas culturas são desumanizantes. Por isso, mesmo na cultura, o homem empenha o seu destino”.

João Paulo II

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao prof. Dr. Edgar Atra (in memorian), Professor Titular e Fundador da Disciplina de Reumatologia da EPM, pela acolhida e ensinamentos.

À Profa. Dra. Emília Inoue Sato, por suas lições de profissionalismo, amizade e pela dedicação e paciência que me dispensou durante a orientação deste trabalho. A gratidão de um amigo.

À Profa. Dra. Irna Carla R. S. Carneiro, pela inestimável colaboração, estímulo e apoio recebidos na realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luís Eduardo Coelho Andrade, pela acolhida e inestimável ajuda na revisão do abstract deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Goldenberg, por seus ensinamentos e incentivo à Pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Marcos Bosi Ferraz, pelo exemplo e incentivo à pesquisa.

Aos Profs. Neil Ferreira Novo e Yara Juliano, da Disciplina de Bioestatística da UNIFESP, pela orientação na análise estatística deste trabalho.

A todos os docentes e médicos da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP pelos conhecimentos valiosos transmitidos durante os cursos da Pós-graduação.

À Profa. Dra. Cristina Aparecida F. Guazzelli, do Grupo de Planejamento Familiar da UNIFESP, por seu inestimável auxílio na orientação às pacientes deste estudo.

Aos colegas Dr. Evanir Carvalho, Dr. Benedito E. S. Campos, Dra. Maria do Socorro Margarido e a Srta. Edna Santana pela ajuda no fornecimento das medicações aos pacientes deste trabalho.

Aos colegas da Pós-graduação, residentes e estagiários, pela amizade e agradável convívio durante a realização deste trabalho.

À Universidade Estadual do Pará, pela oportunidade e auxílio na realização deste trabalho.

Aos dirigentes da Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará, pelo apoio e incentivo recebidos.

Aos funcionários do Laboratório da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP, pelo empenho na realização dos exames utilizados neste trabalho.

Ao Dr. José Luís, coordenador do Laboratório Central do Hospital São Paulo, pela colaboração.

Aos funcionários do Laboratório Central da UNIFESP, pela ajuda na realização dos exames utilizados neste trabalho.

A todos os funcionários da disciplina de Reumatologia da UNIFESP, pela atenção e colaboração.

Ao Sr. Rogério Quintiliano Amaral, pela ajuda na digitação deste trabalho.

À Profa. Dra. Carla Mércia Souza D. Lobato e Sr. José Hoir da Silva e Souza, pelo inestimável auxílio dos assuntos particulares.

Aos pacientes amigos, que gentilmente concordaram em participar deste estudo, a minha profunda gratidão.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo, caracterizada por alterações imunológicas, com formação de auto-anticorpos dirigidos principalmente contra antígenos nucleares, resultando em lesões teciduais (WALLACE & METZGER,1996).

No século XIII, *Rogerius introduziu o termo "Lupus" e *Biett, em 1828, "Erythema Centrífugo" para enfatizar as lesões cutâneas da doença. *Cazenave, em 1851 e *Kaposi, em 1872, chamaram atenção para as manifestações sistêmicas da enfermidade, criando as expressões "lupus erythematosus" e "acute disseminated lupus erythematosus", respectivamente. Em 1948, **Hargraves e colaboradores descreveram o fenômeno da célula LE, posteriormente descrito por **Haserich (1951), que chamou atenção para a presença de auto-anticorpos dirigidos contra complexo de desoxirribonucleoproteínas existente no núcleo celular. Desde então, vários auto-anticorpos foram descritos nesta moléstia, entretanto, até o momento não se conhece a real participação de muitos auto-anticorpos nos mecanismos da lesão tecidual (ELKON, 1994; WALLACE & METZGER,1996).

---

*ROGERIUS, BIETT,CAZENAVE,KAPOSI apud ROBERT G. LAHITA - Systemic Lupus Erythematosus - Second edition, 1992.

**HARGRAVES, HASERICH apud BENEDEK - Dubois’ Lupus Erythematosus - Fifth edition, 1997.

EPIDEMIOLOGIA

A prevalência do LES varia substancialmente em diversos estudos, e, possivelmente, fatores étnicos, ambientais, socio-econômicos e metodológicos devem estar envolvidos nesta variação. Nos Estados Unidos da América (EUA), varia entre 14,8 a 50,8 casos/100.000 habitantes (HOCHBERG, 1993; GLADMAN & UROWITZ, 1994). Recentemente, o "National Arthritis Data Workgroup" relatou a prevalência de 124/100.000 habitantes e estimou em mais de 275.000 o número de mulheres acima de 18 anos de idade com essa doença nos EUA (HOCHBERG et al.,1995).

O LES acomete indivíduos de todas as raças, mas, nos EUA parece haver maior prevalência em mulheres negras, na proporção de 3:1 em relação às da raça branca (GLADMAN & UROWITZ, 1994).

Na Suécia, Inglaterra e Japão a prevalência tem sido estimada, respectivamente, em 39, 12 e 21 pacientes por 100.000 habitantes (HOCHBERG,1992; GLADMAN & UROWITZ, 1994). Em asiáticos que vivem no Hawai a prevalência estimada foi de 224/100.00 habitantes, contudo, esta alta freqüência não foi confirmada na China (ROTHERFIELD,1993; HOCHBERG,1993). A incidência do LES varia de 1,8 a 7,6 por 100.000 habitantes na Escandinávia.

O LES apresenta nítida preferência pelo sexo feminino, na proporção de 10:1 em relação aos homens. Embora possa ocorrer em qualquer faixa etária, observa-se maior freqüência entre os 15 e 45 anos de idade (SATO, 1994; WALLACE & METZGER,1996).

No Brasil, não existem estudos epidemiológicos sobre o LES, entretanto, acredita-se que a enfermidade tenha alta prevalência (CHAHADE *et. al.*,1995)

ETIOPATOGENIA

Apesar dos avanços ocorridos nas últimas décadas, alguns aspectos permanecem obscuros em relação à etiologia e fisiopatogenia do LES. Provavelmente, vários fatores estão envolvidos como: genéticos, endócrinos, ambientais, infecciosos e imunológicos.

FATORES GENÉTICOS

Vários estudos em diferentes países têm chamado atenção para a maior freqüência da enfermidade em familiares de primeiro grau, estimando-se entre 10% e 12% o número destes parentes com LES (SATO,1986; ROTHERFIELD,1993; GLADMAN & UROWITZ, 1994). A maior concordância para a doença em gêmeos monozigotos quando comparados a dizigotos, sugere forte evidência da influência genética nessa doença (ARNETT,1997).

O complexo maior de histocompatibilidade leucocitária (HLA) parece representar importante fator na predisposição à enfermidade, assim, o HLA-B8 e DR3 estão associados com o LES nos caucasianos, o HLA-DR2 e DR3 nos pacientes com LES dos EUA, Rússia, Bulgária, afro-americanos e chineses e o HLA-DR2 no Japão, Coréia, Singapura e Grécia (ARNETT,1992; SCHUR,1995). Recentemente, TSAO *et al. (1997)* referiram que a região 1q41-q42 do cromossoma 1, provavelmente contém gene(s) de susceptibilidade que confere risco para o desenvolvimento do LES em múltiplos grupos étnicos. A estreita relação dos HLA DR e os alelos DQ com a

produção de anticorpos anti-DNA, anti-Sm e antifosfolípides também sugerem participação genética na etiopatogenia do LES (SCHUR,1995).

FATORES HORMONAIS

A alta incidência do LES em mulheres na fase reprodutiva parece estar relacionada a níveis séricos de estrógenos, tendo sido encontradas elevadas concentrações de 16-α-hidroxiestriona e estradiol em mulheres lúpicas e baixos níveis de andrógenos em homens lúpicos na fase ativa da doença. Estas alterações hormonais parecem favorecer o desequilíbrio imunológico, com aumento da produção de auto-anticorpos e injúria tecidual (LAHITA,1992).

FATORES INFECCIOSOS E AMBIENTAIS

Raios ultravioletas, estresses emocionais, algumas espécies de vírus como o Retrovirus C e o HTLV1 e determinadas drogas parecem ser alguns dos fatores que podem estar relacionados à exacerbação da doença. Entretanto, ainda se questionam os reais mecanismos de atuação desses fatores na produção de auto-anticorpos (CROW & CRISTIAN, 1992; WINCHESTER, 1996)

FATORES IMUNOLÓGICOS

Um desequilíbrio da resposta imunológica leva à produção exagerada de anticorpos contra diversos constituintes do organismo e à hipergamaglobulinemia. Essas anormalidades imunológicas observadas em modelos animais e seres humanos revelam a importância dos distúrbios imunológicos nos pacientes lúpicos (THEOFILOPOULOS, 1992; WINCHESTER, 1996). A perda da tolerância imunológica é uma característica destes pacientes, com disfunção do sistema supressor e da rede idiotípica.

QUADRO CLÍNICO

O LES apresenta grande polimorfismo de manifestações clínicas, podendo acometer um ou mais órgãos e sistemas, de forma concomitante ou consecutiva, e, com evolução e prognóstico muitas vezes imprevisíveis.

Sintomas gerais como febre, perda de peso, fadiga e adinamia estão entre as principais manifestações clínicas da doença em atividade, podendo ser encontrados em 36% a 90% dos pacientes (GLADMAN & UROWITZ, 1994; COSTALLAT, 1992; WALLACE & METZGER, 1996).

Entre as manifestações musculoesqueléticas, as artrites e ou artralgias são as mais freqüentes, tendo uma incidência variável entre 56% e 98%, enquanto as miosites, ocorrem em 5% a 48% (CERVERA *et al.*, 1993; SATO, 1994; WALLACE & METZGER, 1996).

O quadro dermatológico é encontrado entre 39% e 85%, destacando-se o clássico eritema malar, observado em 49% a 59%, e a fotossensibilidade, em torno de 50% dos doentes. Lesões discóides e úlceras orais estão presentes em 20% dos

pacientes. A alopécia ocorre em 20% a 70% dos lúpicos, enquanto as vasculites cutâneas são observadas entre 21 e 27%, sendo bem mais raras as lesões vesiculares e discrômicas (CERVERA *et al*., 1993; GLADMAN & UROWITZ, 1994; SATO, 1994; WALLACE & METZGER, 1996).

O envolvimento renal diagnosticado através de alteração do sedimento urinário e/ou proteinúria, ocorre em 43% a 67%, ao longo da evolução do lúpus (SATO, 1994; COSTALATT, 1992; WALLACE & METZGER, 1996)

O acometimento gastrintestinal decorrente da doença, via de regra, não é uma manifestação clínica muito freqüente, exceto as náuseas e vômitos que variam entre 49% e 53%. Outros sinais e sintomas como ascite, dor abdominal, icterícia e insuficiência hepática ocorrem em menos de 10% dos pacientes e podem ser devido aos efeitos colaterais das medicações usadas no controle da doença (ROTHERFIELD, 1993; COSTALATT, 1992; WALLACE & METZGER, 1996).

O comprometimento neurológico do LES aparece em 25% a 45% dos pacientes (WORRAL, 1990; CERVERA *et al*., 1993; SATO, 1994), e as convulsões, psicoses e cefaléias estão entre as principais manifestações encontradas no sistema nervoso central (PISTNER, 1991; COSTALLAT,1992; SATO,1994). As mononeurites sensitivo-motoras representam as mais freqüentes manifestações do sistema nervoso periférico, sendo encontradas em 13% dos lúpicos (ROTHERFIELD,1993; WALLACE, 1993).

A pericardite é a manifestação mais freqüente, quando existe acometimento cardíaco, sendo relatada em média em 25% dos pacientes, o derrame pleural referido em 20% a 30%, sendo esta a manifestação inicial do LES em 2% a 3%

dos casos e o pleuris encontrado em 40% a 66% dos pacientes durante o curso da doença. (WALLACE & METZGER, 1996).

Com relação ao comprometimento hematológico, a anemia é relatada em mais de 80% dos pacientes, mas, o tipo hemolítico é observado em apenas 10% dos casos (WALLACE & METZGER,1996). A leucopenia foi referida em 17% a 56%, eosinofilia em 10% e a trombocitopenia em 7% a 22% (SATO *et al.*, 1991; ROTHERFIELD, 1993; CERVERA *et al*, 1993; COSTALATT, 1992; WALLACE & METZGER, 1996).

CRITÉRIOS DE ATIVIDADE

Durante anos, a avaliação de atividade do paciente com LES era feita através da mensuração do grau de envolvimento de um ou mais órgão, por exemplo, o rim e o sistema nervoso central, ou, através de parâmetros laboratoriais como a presença de anticorpos anti-DNA e a redução dos níveis séricos do complemento.

No final dos anos 80, renomados centros de estudo do LES, desenvolveram questionários que permitem mensurar o grau de atividade de pacientes com LES. Posteriormente, estes índices foram testados e comparados entre si e com a avaliação subjetiva global feito pelo médico, para que pudesse ser validado. Assim, temos o SLAM (Sistemic Activity Measure), o BILAG (British Isles Lupus Assessment), o SLEDAI (SLE Disease Activity Index), e outros (LIANG *et.al*.,1988; LIANG *et al.*,1989; PETRI *et al*., 1991; PETRI *et al.*, 1992; BOMBARDIER, 1992).

O SLEDAI é um índice que avalia a atividade e gravidade de pacientes com LES. É constituído por 24 itens dos quais 16 são relacionados à avaliação clínica e

8 a parâmetros laboratoriais. Cada item possui uma nota que varia de 1 a 8 na dependência de sua gravidade. A somatória das notas resulta em um escore final que representa o grau de atividade/gravidade do paciente com LES (BOMBARDIER, 1992). O SLEDAI tem se revelado um índice de grande aceitação em vários centros (LIANG *et al*., 1989; HAWKER *et al*., 1993), tendo sido avaliado em nosso meio, quanto à validade e reprodutibilidade (SATO *et al*, 1991)

TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com LES é bastante diversificado e depende das manifestações clínicas e alterações laboratoriais apresentadas por determinado paciente naquele surto de atividade. Habitualmente, se utiliza antiinflamatórios não hormonais para o controle de queixas articulares e para serosites leves (desde que não haja contra -indicação para seu uso). Os antimaláricos como o difosfato de cloroquina ou a hidroxicloroquina são utilizados principalmente para pacientes com manifestações cutâneas e articulares, mas, trabalhos recentes têm demonstrado benefício na utilização de antimaláricos em pacientes com LES, independente das manifestações, para diminuir o número de exacerbações e a dose de prednisona de manutenção (THE CANADIAN HYDROXYCHLOROQUINE STUDY GROUP, 1991 ; MEINÃO, 1995). Embora bem tolerados, os antimaláricos podem causar alguns efeitos adversos, destacando-se os acometimentos gastrintestinais, dermatológicos e oculares (WALLACE & METZGE, 1996).

Os glicocorticóides constituem a pedra angular no tratamento de pacientes com LES, sendo utilizado em doses em torno de 1 a 1,5 mg/kg/dia de

prednisona para comprometimentos graves como a nefrite, vasculite, comprometimento neurológico, anemia hemolítica, plaquetopenia, pneumonite etc.. Em casos com comprometimentos menos importantes a dose utilizada, habitualmente, é menor. Altas doses de corticoesteróides são utilizadas por tempo curto, até que haja melhora do quadro. Posteriormente, se faz a redução gradativa à medida que ocorre controle da atividade da doença. As doses de manutenção, ou seja, a necessária para que o paciente não tenha atividade da doença deve ser a mínima possível, preferentemente utilizada em dias alternados e associada a antimaláricos.

Em casos com risco de vida, ou, quando da necessidade de ação rápida dos corticoesteróides, pode-se utilizar metilprednisolona em forma de pulsoterapia. Nos casos com comprometimento renal, principalmente na forma proliferativa difusa, há consenso de que a médio e longo prazo, a função renal é melhor preservada com o uso de imunossupressores como a ciclofosfamida (STEINBERG & STEINBERG, 1991; DONADIO & GLASSOCK, 1993; SESSO *et al*.,*1993),* nos casos com vasculite grave, comprometimento neurológico, pulmonar e hematológico importante, também se preconiza a associação de imunossupressores.

Em pacientes com contra-indicação de uso de corticoesteróides em altas doses ou que apresentem efeitos colaterais com seu uso, também se associam imunossupressores como a azatioprina, para que se possa reduzir a dose de esteróides. Apesar do indiscutível valor dos corticoesteróides no tratamento dos pacientes com LES, deve-se atentar para seus efeitos colaterais. Hipertensão arterial, úlcera péptica, diabetes mellitus, acne, aterosclerose, osteoporose, supressão do crescimento em crianças, além da fácies em “lua cheia”, distribuição centrípeta do tecido gorduroso,

catarata subcapsular posterior, fragilidade capilar, estrias cutâneas, retardo na cicatrização de ferimentos e infecções são os efeitos colaterais mais freqüentes. Necrose asséptica, particularmente da cabeça do fêmur e do úmero, miopatias, distúrbios cognitivos, alcalose metabólica, glaucoma, fraturas espontâneas e hipertensão intracraniana representam os efeitos adversos menos freqüentes.(WILDER, 1996).

Os imunossupressores são drogas potentes, por isso, devem ser cuidadosamente monitorizados. Entre seus efeitos colaterais mais comuns, destacam-se: maior suscetibilidade às infecções, mielotoxicidade, teratogenocidade e carcinogenicidade. Ressalte-se ainda, a possibilidade de desenvolvimento de infertilidade e cistite hemorrágica com o uso da ciclofosfamida (CANNON *et. al*., 1993).

Orientação aos pacientes e familiares sobre a doença em si, tipos de tratamentos e cuidados para evitar ativação do LES são de grande importância no tratamento, assim como adequado suporte psicológico e social. Orientações para utilizar fotoprotetores, evitar exposição solar e uso de estrógenos, assim como tratar as infecções são feitas de rotina para pacientes com LES.

METOTREXATO (MTX)

O metotrexato (Amethopterina, Ácido 4 Amino-N10-Metilpteroilglutâmico) é um agente citotóxico pertencente à classe dos compostos conhecidos como antimetabólitos. Descoberto na década de 40, o MTX foi utilizado pela primeira vez por FABER *et al.* (1948) para o controle da leucemia aguda em crianças e desde então tem feito parte do arsenal terapêutico dos oncologistas.

GUBNER *et al.*, em 1951, foram os primeiros a relatarem melhora das manifestações articulares e cutâneas em um grupo de pacientes com artrite reumatóide (AR) e artrite psoriásica (AP), após uso do MTX. O'BRIEN *et al.* (1962) estudaram a eficácia e tolerabilidade ao MTX, comprovando melhora do quadro articular e dermatológico em 72% dos pacientes com AP. BLACK *et al.* (1964) após estudo prospectivo em 21 pacientes com AP, confirmaram os achados de O'BRIEN *et al.* ao descreverem a eficácia do MTX na supressão das manifestações cutâneas e articulares de pacientes com AP, chamando atenção para a baixa toxicidade observada durante o estudo.

Após hiato de quase duas décadas, surgiram vários relatos de casos e estudos abertos não controlados demonstrando que o MTX usado em doses baixas sob a forma de “pulsos” semanais constituía uma alternativa terapêutica eficaz em várias doenças reumáticas, particularmente na AR (ALARCON, 1996).

No início dos anos 80, vários estudos controlados e randômicos utilizando o MTX na AR foram realizados em diversos centros.

GROFF *et al*. (1983) estudaram 28 pacientes com AR que usaram o MTX na dose de 7,5 mg por semana, obtendo boa ou excelente resposta em 67% dos casos, dos quais 50% apresentaram melhora a partir da quarta semana de tratamento.

ANDERSEN *et al.* (1985) relataram a superioridade do MTX comparado ao placebo, após estudo em 12 pacientes com AR refratária. WEINBLATT *et al.* (1985) realizaram estudo duplo cego, também utilizando o MTX *versus* placebo. Dos 35 pacientes arrolados para o estudo, 17 pacientes receberam MTX com melhora dos vários parâmetros clínicos estudados nas três primeiras semanas do estudo.

Em um estudo clínico não controlado, 300 pacientes com AR receberam MTX na dose de 7,5 a 25 mg por semana, apresentando melhora do quadro articular e diminuição da velocidade de hemossedimentação em 48 a 80% dos casos (LETENDRE, DEJONG & MILLER, 1985).

TUGWELL *et. al*. (1987) através da meta-análise observaram que apesar da remissão completa ser rara, os pacientes que receberam MTX tiveram 26% de melhora quando se avaliou o número de articulações inflamadas e 39% de melhora com relação à dor, quando comparados aos pacientes do grupo controle, que receberam apenas antiinflamatórios hormonais ou não hormonais.

Além da AR, onde tem sua principal indicação, o MTX tem sido uma opção terapêutica para diversas doenças reumáticas, como as espondiloartropatias soronegativas, particularmente a espondilite anquilosante e a artrite reativa, com melhora do quadro de dor lombar e cutâneo (ALARCON,1996). Tem sido utilizado também em algumas formas de dermato/polimiosites e esclerose sistêmica progressiva com resultados expressivos (METZGER *et al.*, I974 ; VAN DEN HOOGEN,

BOERBOOMS & VAN DEN PUTTE, 1989). O MTX é usado ainda em alguns casos de vasculites como na arterite de Takayasu e de células gigantes, onde parece agir como poupador de corticoesteróide (NESHER & SONNENBLICK, 1994; HOFFMAN et al.; 1994)

O MTX continua a ser usado na psoríase e artrite psoriática com resultados favoráveis (ABU-SHAKRA *et. al*, 1995).

METOTREXATO NO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Com relação ao uso de MTX em pacientes com LES, há na literatura, apenas relatos de casos isolados. MIESCHER & RIETMULLER, (1965) relataram uso de MTX em dez pacientes com LES, na dose de 50 a 100 mg por semana tendo observado rápida melhora das manifestações clínicas, com ausência de efeitos colaterais.

DAVIDSON, GRAZIANO & ROTHEMBERG, em 1987, obtiveram sucesso com uso de MTX em uma paciente com LES grave, com importante derrame pericárdico, envolvimento neurológico e renal, na qual, anteriormente várias tentativas medicamentosas haviam falhado. WALK LeBLANC *et al.* (1993) referiram uso de MTX na dose de 7,5 a 20mg/semana por um período máximo de 1 ano, em 5 pacientes com LES (3 com nefrite e 2 com artrite). Todos os pacientes apresentaram melhora, sem nenhum efeito colateral. FINK & KREMER (1994) relataram melhora a partir do segundo mês após uso do MTX na dose de 7,5 a 10mg/semana, em uma paciente com LES com importante comprometimento pulmonar.

FARMACOLOGIA E FARMACOCINÉTICA

O MTX tem estrutura análoga à do ácido fólico, com ação inibitória sobre a enzima diidrofolato-redutase (DHFR) que leva à depleção do folato reduzido (tetrahidrofolato) necessário para transferir o carbono-1, imprescindível à síntese de DNA. Por esse motivo tem sido usado como agente antineoplásico (OLSEN *et al.*, 1991).

De acordo com estudos farmacocinéticos, o nível sérico do MTX atinge seu pico em torno de 2 horas após administração por via oral ou intramuscular, podendo haver variação individual na concentração sérica nas primeiras 24 horas (FREEMAN-NARROD *et al.*, 1975).

Estudos utilizando baixas doses de MTX, em pacientes com AR, mostraram que a droga apresenta uma meia vida trifásica semelhante à observada em pacientes que receberam altas doses (CHRISTOPHIDES *et al.*, 1981).

A avaliação dos níveis séricos do MTX usado em baixas doses, não constitui um bom parâmetro para estabelecer a dose eficaz da droga, porém, pode ser útil quando existe suspeita de toxicidade ou em casos de ausência de resposta devido a níveis muito baixos decorrentes de má absorção (FREEMAN-NARROD *et al.*, 1975).

O MTX é um ácido fraco, com pH situado entre 4,8 e 5,5. A toxicidade renal devido à precipitação do MTX na urina ácida pode ocorrer com doses elevadas, sendo muito raro com o uso de baixas doses (LETENDRE, DE JONG & MILLER, 1985). Cinqüenta a 70% da droga encontra-se ligada às proteínas plasmáticas, particularmente à albumina. Após a absorção ocorrem três fases distintas: a primeira com duração de uma a duas horas em que a droga se distribui no organismo, na segunda fase ocorre a depuração renal (duas a quatro horas) e finalmente, a terceira, caracterizada

pela circulação entero-hepática da droga, com redistribuição para o terceiro espaço, que dura cerca de dez horas (SCHORNAGEL & McVIE, 1983).

Em baixas doses, 90 a 95% do MTX encontra-se inalterado na urina após 24-30 horas (KREMER *et al.*, 1986). A reabsorção tubular da droga ocorre em baixos níveis plasmáticos. Em concentrações plasmáticas elevadas, a depuração do MTX excede à da inulina, indicando secreção tubular ativa, assim como filtração glomerular (SCHORNAGEL & McVIE, 1983).

O metabólito 7-hidroximetotrexate encontrado na urina pode contribuir para a interação com outras drogas e a nefrotoxicidade do MTX quando usado em altas doses. Em baixas doses, seu significado clínico é desconhecido (JACOBS *et al.*, 1976; SLÖRDALL, SAGEL & AARBAKKE, 1988).

No fígado, o acúmulo do MTX ocorre principalmente sob a forma de poliglutamatos (KREMER *et.al.*, 1986) que também inibem a DHFR (SCHORNAGEL & McVIE, 1983). Parece que os poliglutamatos e a significativa depleção de ácido fólico são responsáveis pela toxicidade observada com o uso do MTX por tempo prolongado (KAMEN *et. al*, 1981; MORGAN, BAGOTT & ALTZ-SMITH, 1987). Por outro lado, alguma depleção do nível de folato é necessária para uma resposta clínica do MTX. Teoricamente, resistência à droga pode ocorrer devido a defeitos extrínsecos (má absorção) ou a fatores intrínsecos como afinidade diminuída para a DHFR e aumento dos níveis da enzima (MORGAN *et al*., 1987).

Em pacientes com AR tratados com MTX, níveis de DHFR estavam marcadamente aumentados, porém, nenhuma correlação foi observada com a eficácia clínica do MTX (RODENHUIS, KREMER & BERTINO, 1987).

MECANISMOS DE AÇÃO

O efeito celular específico (fase S da síntese do DNA) nas células psoriásicas e a inibição da penetração dos leucócitos para dentro da epiderme, representam os prováveis mecanismos de ação do MTX no tratamento da psoríase (WEINSTEIN & FROST, 1971; KERKHOFF VAN DE, BAUER & MAASEN-DE-GROOD, 1985).

Os mecanismos pelos quais o MTX diminui a sinovite reumatóide ainda não estão claramente definidos. A inibição de vários mediadores da inflamação e da resposta imunológica parecem estar envolvidos neste processo (SUAREZ *et. al.*, 1987; JOHNSTON *et al.*, 1986).

Em altas doses, o MTX parece funcionar como um potente agente quimioterápico, e, em baixas doses, como as utilizadas nas doenças reumáticas, apresenta propriedades antiinflamatórias e imunossupressoras (ALARCÓN, 1996)

EFEITOS ANTIINFLAMATÓRIOS DO MTX

A ação sobre as citocinas e outros mediadores da inflamação tem despertado interesse para os efeitos antiinflamatórios do MTX (ALARCÓN, 1996).

SEGAL e*t al*. (1989) observaram que o MTX apresenta capacidade de inibir a atividade das interleucinas-1 (IL-1). BARRERA *et al.* (1994) relataram redução na produção das IL-1β em pacientes com AR que fizeram uso do MTX em baixas doses.

Embora POLISSON *et al.* (1994) em estudo retrospectivo, não tenham observado redução dos níveis de receptores solúveis das IL-2, e, em dois outros estudos (WASCHER *et al.*, 1994; LOETSCHER *et al.*, 1994) não tenha sido encontrada redução

dos níveis de IL-6 em pacientes com AR em uso de MTX em baixas doses, CRILLY *et al.*, em 1995, observaram diminuição da IL-6 e de receptores solúveis de IL-2 até 24 semanas após administração do MTX.

Tem sido demonstrado que o MTX diminui a síntese de leucotrieno B4 e de superóxidos, assim como reduz a quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleares e monócitos (SUAREZ *et al.*, 1987; SPERLLING, 1992), além de inibir a aderência dos neutrófilos às células endoteliais (ASAKO *et al.*, 1993) .

O início de ação relativamente rápida do MTX nos pacientes com AR, geralmente entre quatro e oito semanas após sua introdução, associado a rápida piora após sua descontinuação sugere efeito antiinflamatório da droga (ALARCÓN, 1996).

EFEITOS IMUNOSSUPRESSORES DO MTX

Desde o início dos anos 80, os efeitos imunossupressores do uso do MTX em forma de "pulsos" semanais têm sido motivo de discussão, pois, a droga em baixas doses não parece ter ação no sistema imunológico.(ANDERSEN *et al.*, 1985; WEINBLATT *et al.*, 1985; JOHNSTON *et al.*, 1986).

HINE *et al.* (1990) relataram inibição da proliferação de linfócitos pelo MTX, ao estudarem meio de cultura depletado de folato para medir a síntese de DNA, fenômeno observado anteriormente por OLSEN *et al.* (1989).

Estudos realizados em pacientes com AR usando MTX demonstraram redução dos níveis séricos do fator reumatóide, particularmente IgM e IgA, quando comparados com pacientes que não utilizaram a droga (OLSEN *et al.*, 1987).

A ocorrência de infecções oportunistas como herpes zoster e pneumocistose, além de infecções fúngicas, representa forte indício da imunossupressão com o uso do MTX (CARROLL et al., 1994; STENGER et al., 1994; BOERBOOMS *et al.*, 1995). Outros autores admitem que esta ocorrência resultaria da própria doença de base e do uso de corticoesteróide (ALARCÓN, 1996).

EFEITOS COLATERAIS

Pacientes com AR que utilizaram MTX em doses baixas, sob a forma de pulsos semanais, apresentam poucos efeitos colaterais, mesmo com o uso prolongado da droga (SALAFFI *et al.*, 1995).

MANIFESTAÇÕES GASTRINTESTINAIS

Queixas gastrintestinais são observadas em mais de 60% dos pacientes com AR que utilizam o MTX. Embora freqüentes, náuseas, vômitos e diarréias representam as complicações menos danosas que outros efeitos colaterais da droga (BANNWARTH *et al.,* 1994). Usado em altas doses, o MTX pode causar úlceras pépticas e hemorragias digestivas (NESBIT *et.al*, 1976), entretanto, em baixas doses, estas complicações são raras (WEINBLATT, 1985; GISPEN *et al.,* 1987).

Em pacientes que desenvolvem manifestações gastrintestinais, a redução da dose ou mudança na via de administração, por exemplo, de oral para intramuscular, e a administração de ácido fólico podem reduzir os efeitos colaterais (ALARCÓN, 1996).

Elevação das transaminases hepáticas é observada em 10 a 58% dos pacientes que utilizam o MTX, porém, somente 5% são obrigados a suspender a medicação (LEONARD *et al*., 1987). Os testes de função hepática não são preditivos da presença ou desenvolvimento de cirrose e ou fibrose hepática (LEONARD *et al.*,1987; KREMER &LEE, 1988). Níveis hepáticos de poliglutamatos ou depleção dos níveis de folato não se correlacionam com elevação das enzimas hepáticas ou achados de biópsia (KREMER *et al*., 1986).

MANIFESTAÇÕES PULMONARES

O uso do MTX pode resultar em uma pneumonite, provavelmente de origem idiossincrática, não dose dependente, com maior gravidade quando houver pneumopatia intersticial prévia. Tosse seca, febre e/ou dispnéia precedem por semanas o quadro radiológico. A contagem leucocitária é normal, podendo haver eosinofilia. Recomenda-se nesses pacientes suspender a droga, introduzir corticoesteróide e fornecer

suporte respiratório (St.CLAIR *et al*., 1985; SEARLES & MC KENDRY, 1987). Outros fatores de risco que podem induzir à pneumonite, como ingesta alcóolica e tabagismo associados à exposição de substâncias tóxicas pulmonares, devem ser lembrados durante a terapia com MTX (CARSON *et al.*, 1987; SEARLES & MAC KENDRY, 1987).

MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS

A toxicidade hematológica do MTX é representada por leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica e pancitopenia (CASSERLY, STANGE & CHREN,1993; BANNWARTH *et al*., 1994). Alguns fatores de risco estão implicados no desenvolvimento destas alterações tais como: diminuição da função renal, hipoalbuminemia, anormalidades prévias da medula óssea e drogas mielotóxicas, particularmente as sulfonamidas (MAC KINNO, STARKEBAUMG & WILLKENS, 1985). Infecções virais como o parvovirus B19 parecem contribuir para a ocorrência de pancitopenia na terapia com MTX (NAIDS, 1995).

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS

Os efeitos colaterais a nível cutâneo são raros. Estes incluem urticárias, lesões máculo-papulares, ulcerações cutâneas e queda de cabelo (NEIMAN & FYE, 1985). O MTX parece contribuir para o câncer de pele em pacientes que fazem uso tópico de 5-flourouracil (BLACKBURN & ALARCÓN, 1990).

OUTRAS REAÇÕES ADVERSAS

Na dose em que o MTX é utilizado nas doenças reumáticas, raramente é observado comprometimento do sistema nervoso central como cefaléia e distúrbios

neurocognitivos, quando isto ocorre, a descontinuação ou retirada da droga é suficiente para o controle dos sintomas (WERNICK & SMITH, 1989). Recentemente, foi relatado um caso de leucoencefalopatia temporária com o uso do MTX em doses baixas (WORKTHLEY & MCNEIL, 1995).

O envolvimento do trato genitourinário está relacionado com altas doses da droga, e impotência sexual tem sido descrita em alguns pacientes (BLACBURNE & ALARCÓN, 1989). O MTX pode causar oligoespermia e ginecomastia, além da doença de Peyronie, reversíveis após descontinuação da droga (DEL PAINE, LEEK & ROBBINS, 1983; PHELAN, RILEY & LYNCH, 1992).Outro importante efeito adverso do MTX é sua teratogenicidade, o que contra-indica seu uso na gravidez (OSTENSEN, 1992).

MONITORIZAÇÃO DO MTX

O controle da toxicidade causada pelo MTX no início dos anos 80, seguiu normas pré-estabelecidas por dermatologistas no tratamento da psoríase, isto é, a realização de exames laboratoriais para detectar alterações hematológicas e toxicidade hepática, além de exames histopatológicos a cada acúmulo de 1,5g da droga. (DAHL, GREGORY & SCHEUER, 1972 ; ROBISON *et al,* 1980).

O Comitê do Colégio Americano de Reumatologia adotou como guia de orientação para monitorização da hepatotoxidade do MTX, em pacientes com AR, a dosagem de ALT, AST e albumina sérica a intervalos de 4 a 6 semanas, sendo indicada biópsia hepática nos casos em que se constatar alteração persistente de algum desses exames, e antes do início do uso de MTX quando houver antecedente de alcoolismo, elevação persistente de transaminases ou na evidência de hepatite por virus B (KREMMER *et. al.*, 1994).

1- Avaliar a eficácia do metotrexato no controle da atividade do lúpus eritematoso sistêmico.

2- Analisar a capacidade do metotrexato em reduzir a dose de corticoesteróide necessária para o controle da doença

3- Estudar a tolerabilidade do metotrexato no tratamento de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.

Participaram do estudo 41 pacientes com LES em seguimento no ambulatório de Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Escola Paulista de Medicina.

O estudo foi realizado no período de agosto de 1995 a janeiro de 1997, após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética da UNIFESP.

Participaram do estudo pacientes consecutivamente atendidos neste setor, que preenchiam os seguintes critérios de inclusão e na ausência de qualquer dos critérios de exclusão.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1) Presença de pelo menos 4 critérios para a classificação do LES segundo o Colégio Americano de Reumatologia (TAN *et al.*, 1982).

2) Se mulher em idade fértil, uso de método anticoncepcional eficaz, orientado pelo Grupo de Planejamento Familiar do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UNIFESP.

3) uso de prednisona em dose ≤ 0,5mg/kg/dia

4) Doença ativa com acometimento de pelo menos um dos seguintes órgãos ou sistemas: articular, serosa, vascular, hematológico ou renal.

5) Concordância do paciente em participar do estudo

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1) Enzimas hepáticas aumentadas (duas vezes ou mais acima do valor normal).

2) Creatinina sérica ≥ a 2,0 mg / dl.

3) Neoplasias malignas.

4) Fibrose pulmonar.

5) Antecedentes de hepatite viral ou de qualquer outra doença hepática aguda ou crônica.

6) Hábito de ingerir bebida alcóolica (mais de 100 ml de bebida destilada ou mais de 1 litro de cerveja por dia).

7) Pacientes em uso de drogas imunossupressoras.

8) Pacientes grávidas ou que recusaram a aderir às orientações de anticoncepção do Grupo de Planejamento Familiar da UNIFESP.

9) Aumento da dose de prednisona nas últimas quatro semanas.

10) Grave atividade da doença com risco de vida ou perda recente da função renal.

DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi duplo cego e randômico comparando metotrexato e placebo em pacientes com LES. Os pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: Grupo MTX (metotrexato) com 20 pacientes e Grupo PL (placebo) com 21 pacientes.

Os pacientes do Grupo MTX mantiveram a dose de prednisona que vinham fazendo uso, acrescido de MTX, que deveria ser ingerido num único dia, semanalmente, dividido em duas tomadas (após almoço e jantar). Para pacientes com até

50 kg de peso, a dose semanal de MTX foi de 15mg (3 cps de 5mg), e, para os com mais de 50 kg de peso, de 20 mg (4 cps de 5 mg)

Os pacientes do Grupo PL, também continuaram fazendo uso da mesma dose de prednisona acrescidos de cápsulas de placebo, ingeridas num único dia da semana, em duas tomadas (almoço e jantar). Três cápsulas de placebo foram dadas aos pacientes com até 50 kg e quatro cápsulas para os com mais de 50 kg de peso.

As cápsulas de MTX e PL foram manipuladas por farmácia do ramo (Medicativa), para que mantivessem as mesmas características externas, impossibilitando o reconhecimento entre as mesmas.

AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL

AVALIAÇÃO CLÍNICA

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação clínica mensal, e, quando necessário, a intervalos menores, sempre pelo mesmo reumatologista. A dose de prednisona em uso foi anotada a cada visita e dependendo da evolução clínica e laboratorial, a mesma foi aumentada, diminuida ou mantida. O tempo de seguimento foi de 6 (seis) meses para cada paciente.

Para a avaliação da atividade do LES, foi adotado o Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) (BOMBARDIER, 1992) (ANEXO I) e para a avaliação da atividade articular utilizou-se a escala analógica visual de dor (linha com 10 cm, onde zero = sem dor e 10 = dor máxima) (HUSKINSON et al., 1983; FERRAZ et al. 1990). sendo anotado também o número de articulações dolorosas e/ou edemaciadas à palpação, em cada avaliação mensal.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Os seguintes exames laboratoriais foram realizados mensalmente, e quando necessários a intervalos menores:

-Hemograma.

-Velocidade de Hemossedimentação (V.H.S).

-Dosagem de creatinina sérica.

-Dosagem de enzimas hepáticas (ALT, AST, Fosfatase alcalina e δ-GT).

-Urina I.

-Eletroforese de proteínas.

- Dosagem de Complemento total (CH_{50}).

-Pesquisa de anticorpos anti-DNA nativo.

No início e final do estudo, foram feitos :

-Pesquisa de fator antinuclear (AAN).

-Pesquisa de anticorpos antinucleares extraíveis (ENAs) (Anti-Sm; Anti-U1-RNP; Anti-SS-A/Ro e Anti-SS-B/La).

-Pesquisa de anticorpos anticardiolipina.

-Pesquisa de crioglobulinas séricas.

Nos pacientes com alteração do sedimento urinário, e/ou diminuição da função renal, a depuração da creatinina e a proteinúria de 24 hs foram realizadas a intervalos mensais.

Os seguintes exames foram realizados no Laboratório Central do Hospital São Paulo, segundo as técnicas utilizadas na rotina:

HEMOGRAMA

Eritrograma - Realizado através do método de contagem global de hemácias por método eletrônico automatizado.

Hematócrito - Sistema eletrônico automatizado, considerando que hematócrito = número de glóbulos x volume corpuscular médio. O estudo morfológico foi feito em esfregaços com coloração automatizada.

Hemoglobina - Método cianometahemoglobina - determinação eletrônica, automatizada com leitura espectrofotométrica.

Leucograma e plaquetas - Realizada contagem global de leucócitos e plaquetas pelo método eletrônico automatizado e contagem diferencial em esfregaços por método automatizado.

URINA I

Sedimento urinário - Presença de cilindros, hemácias, proteínas e leucócitos foi avaliada com amostras de urina, submetidas a tiras teste para análise refletofotométrica com aparelho Meditrom-M.

A contagem global de leucócitos e hemácias foi feita pela câmara de Neubauer.

VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO

Realizada pelo método de Westergren, com leitura na primeira hora.

CREATININA SÉRICA

Avaliada pelo método cinético colorimétrico (Jaffé), automatizado com reagente próprio em aparelho Abbott UP. Os valores normais variam de 0,6 a 1,2 mg/dl.

Os exames realizados no laboratório da Disciplina de Reumatologia foram:

COMPLEMENTO TOTAL (CH50)

Utilizando a técnica de imunodifusão radial, com limites de normalidade entre 130-300 U.

AAN

Avaliado através de imunofluorescência indireta realizada com "*imprint*" de fígado de camundongo. Foram considerados positivos os títulos maiores ou iguais a 1/20 (FRIOU, 1957; ASSAD, 1984)

ENA

A identificação dos auto-anticorpos foi realizada pela imunodifusão dupla (OUCHTERLONY, 1958), utilizando como substrato o extrato de baço bovino e os soros protótipos Anti-Sm, Anti-U1-RNP, Anti-SS-A/Ro, Anti-SS-B/La, fornecidos pelo Center for Disease Control em Atlanta, USA.

ANTICORPO ANTI-DNA NATIVO

A pesquisa do anticorpo anti-DNA dupla hélice foi feita por imunofluorescência indireta, tendo como substrato a *Crithidia luciliae* e

considerados positivos os título maiores ou iguais a 1/5 (AARDE, DE GROOT & FELTKAMP, 1975; ASSAD, 1984).

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO

Para avaliar a eficácia do MTX os seguintes parâmetros foram analisados:

1-Comparação de número de pacientes com manifestação articular, cutânea, renal, hematológicas e vasculares.

2-Comparação entre as doses de prednisona ao longo do estudo

3-Escores do SLEDAI em cada avaliação.

Para avaliação da tolerabilidade ao MTX, foi considerada a ocorrência de efeitos adversos clínicos e alterações laboratoriais atribuíveis ao uso do MTX nos pacientes estudados.

Foi definida como exacerbação da doença, quando houve aumento de pelo menos três pontos no escore do SLEDAI, em relação à consulta anterior (PETRI *et al*., 1991) e a necessidade de aumentar a dose de prednisona. Foi considerada melhora clínica, quando o escore do SLEDAI no final do estudo foi pelo menos 50% menor que o escore no início do estudo, sendo esta diferença de no mínimo três pontos.

Foi considerado como redução da dose de corticoesteróides quando a dose final de prednisona foi pelo menos 50% menor que a inicial, sem haver exacerbação da doença.

MÉTODO ESTATÍSTICO

Para a análise dos resultados foram utilizados testes não paramétricos, levando-se em consideração a natureza das variáveis estudadas. Foram aplicados os seguintes testes.

1- Análise de variância por postos de Friedman (SIEGEL, 1975), com o objetivo de comparar os períodos de tempo (meses) em relação aos valores das variáveis consideradas. Esta análise foi aplicada, em separado, para os grupos MTX e PL e quando mostrou diferença significante, foi complementada pelo teste de comparações múltiplas (HOLLANDER, 1973).

2- Teste de Mann-Whitney para duas amostras independentes (SIEGEL,1975) com a finalidade de comparar os grupos MTX e PL em relação às variáveis estudadas, separadamente para cada tempo do estudo.

3- Teste do quiquadrado para tabelas 2x2 (SIEGEL, 1975) com o objetivo de comparar os grupos MTX e PL em relação à presença das várias características estudadas. Em alguns casos, levando em consideração as restrições de COCHRAN, utilizou-se o teste exato de Fisher (SIEGEL, 1975).

Em todos os testes fixou-se em 0,05 ou 5% o nível para a rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com um asterisco os valores significantes.

Foram estudados 41 paciente com LES classificados de acordo com o CAR, sendo dois do sexo masculino e 39 do feminino, com idade variando entre 16 e 49 anos (média 31,2 anos). Dezenove eram da cor branca e 22 da não branca. O tempo médio de duração da doença foi de 82,5 meses, variando de 6 a 201meses.

Duas pacientes do grupo MTX e duas do grupo PL não concluíram os seis meses do estudo. As pacientes de nº dois e 21 do grupo PL foram retiradas no segundo mês do ensaio por terem apresentado, respectivamente, exacerbação das manifestações clínicas com necessidade de internação hospitalar e piora do quadro renal, com aumento dos níveis de creatinina.

No grupo MTX a paciente nº 10 foi retirada do estudo no quarto mês por ter apresentado tuberculose pulmonar e a de nº 11, no primeiro mês, devido à dispepsia intensa, lesões urticariformes e maculares disseminadas nos membros superiores, inferior esquerdo e abdome. Dezoito do grupo MTX e 19 do PL finalizaram o estudo.

As características individuais dos 41 pacientes que iniciaram o estudo, constam nos ANEXOS II e III.

A tabela I mostra a distribuição do sexo e raça, assim como a média de idade, renda “per capita” e auto-anticorpos no início do estudo dos grupos MTX e PL. Observa-se que não houve diferença significante entre os grupos quanto a estas características.

A tabela II traz o nº de pacientes com manifestações articulares, cutâneas, vasculares, renais, hematológicas e de serosas, assim como o nº de pacientes com hipocomplementemia e a média da dose de prednisona dos pacientes do grupo MTX e PL no início do estudo.

Novamente, observamos que não houve diferença significante quanto a estas características, nos dois grupos.

TABELA I - SEXO, RAÇA, VALORES MÉDIOS DE IDADE, TEMPO DE DOENÇA, RENDA *"PER CAPITA",* ESCORES DO SLEDAI E PRESENÇA DE AAN, CRIOGLOBULINAS NO INÍCIO DO ESTUDO NOS GRUPOS MTX E PL .

CARACTERÍSTICAS	GRUPO MTX (n=20)	GRUPO PL (n=21)
SEXO (F:M)	18:2	21:0
RAÇA (B:NB)	9:11	9:12
MÉDIA DE IDADE (ANOS)	32,2	30,3
MÉDIA DA RENDA "PER CAPTA" EM SALÁRIO MÍNIMO	1,4	1,4
TEMPO MÉDIO DE DOENÇA (MESES)	85	80
MÉDIA DO SLEDAI (INICIAL)	8,7	9,4
AAN (positivos)	17	19
ANTI-U1-RNP (positivos)	8	8
ANTI-Sm (positivos)	6	6
ANTI-SS-A/Ro (positivos)	6	9
ANTI-SS-B/La (positivos)	0	0
ANTI-DNAn (positivos)	4	5
ANTI-CARDIOLIPINA (positivos)	1	1
CRIOGLOBULINAS (positivos)	0	0

TABELA II - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, LABORATORIAIS E DOSE MÉDIA DE PREDNISONA DE PACIENTES DOS GRUPOS MTX E PL NO INÍCIO DO ESTUDO.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO MTX (n=20)	GRUPO PL (n=21)
MANIFESTAÇÕES ARTICULARES (ARTRALGIAS/ARTRITES)	17	17
MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS (ERITEMA MALAR/LESÃO DISCÓIDE)	12	16
MANIFESTAÇÕES VASCULARES (VASCULITES CUTÂNEAS E DE POLPAS DIGITAIS)	2	4
MANIFESTAÇÕES RENAIS		
-PROTEINÚRIA	1	2
-HEMATÚRIA	1	1
MANIFESTAÇÕES HEMATOLÓGICAS		
-LINFOPENIA (< 1500/ mm^3)	5	4
-ANEMIA (< 10g/dl)	3	2
-LEUCOPENIA (< 4000/mm^3)	0	0
SEROSITES		
-PLEURIS	2	1
-PERICARDITE	1	1
HIPOCOMPLEMETEMIA TOTAL (CH_{50} < 130)	9	8
DOSE MÉDIA DE PREDNISONA (mg/dia)	17,5	16,4

Na tabela III, são mostrados os escores do SLEDAI de cada paciente dos grupos MTX e PL, assim como as médias mensais observadas ao longo do estudo. A análise de variância de Friedman mostrou decréscimo significante a partir do primeiro mês, no grupo MTX, enquanto no grupo PL, evidenciou-se valores iniciais (0 e 1 mês) e finais (5 e 6 meses) significantemente maiores do que os observados nos meses 2, 3 e 4.

Ao comparar os dois grupos, o teste de Mann-Whitney mostrou que os valores de SLEDAI do grupo PL foram significantemente maiores do que os do grupo MTX, a partir do 3º mês. Nos períodos 0, 1 e 2 meses, não houve diferença significante.

TABELA III - VALORES DO SLEDAI DOS PACIENTES DOS GRUPOS MTX E PL AO LONGO DO ESTUDO.

Nº PAC.	GRUPO MTX							Nº PAC.	GRUPO PL						
	0m	1m	2m	3m	4m	5m	6m		0m	1m	2m	3m	4m	5m	6m
3	6	4	4	4	4	0	0	1	8	8	2	4	2	2	9
4	4	4	6	4	0	0	0	7	6	6	4	5	5	8	10
5	6	6	2	2	2	2	6	8	6	6	6	8	8	14	16
12	10	10	10	12	15	18	13	9	6	6	6	9	8	8	7
15	8	8	6	2	8	10	3	10	16	18	18	6	2	2	8
16	5	5	4	1	1	1	1	13	7	7	6	2	6	6	9
17	16	14	8	5	4	0	4	14	18	18	20	20	19	18	21
19	8	5	4	4	9	5	8	18	3	3	3	3	3	3	7
23	8	5	3	3	1	0	0	20	9	6	2	2	6	4	4
24	8	6	2	3	0	0	0	21	6	6	6	4	0	0	6
27	9	6	6	1	1	1	1	22	6	6	6	4	2	6	6
28	6	7	5	1	0	1	0	25	8	8	5	5	5	5	9
29	12	11	11	9	5	5	3	30	8	8	4	6	6	8	12
31	8	9	4	0	0	0	0	32	10	10	8	6	9	10	11
34	14	15	15	9	1	1	1	33	22	23	22	24	24	24	27
35	8	8	6	3	3	3	1	36	7	7	6	9	9	12	12
37	6	6	3	1	1	1	0	38	19	18	16	18	17	15	19
39	13	17	19	11	11	11	16	40	3	4	5	6	6	5	2
								41	6	7	9	8	8	9	11
MÉDIA	8,6	8,1	6,5	4,1	3,6	3,2	3,1		9,1	9,2	8,1	7,8	7,6	8,4	10,8

Análise da variância por postos de Friedman
(0x1x2x3x4x5x6 meses)
X^2r crítico = 12,59

Grupo MTX
X^2r calc.= 43,68*
p=0,000
Teste de Comparações Múltiplas
0m e 1m > 3m;4m;5m e 6m

Grupo PL
X^2r calc.= 21,55*
p=0,002
Teste de Comparações Múltiplas
6 m >2m;3m e 4m

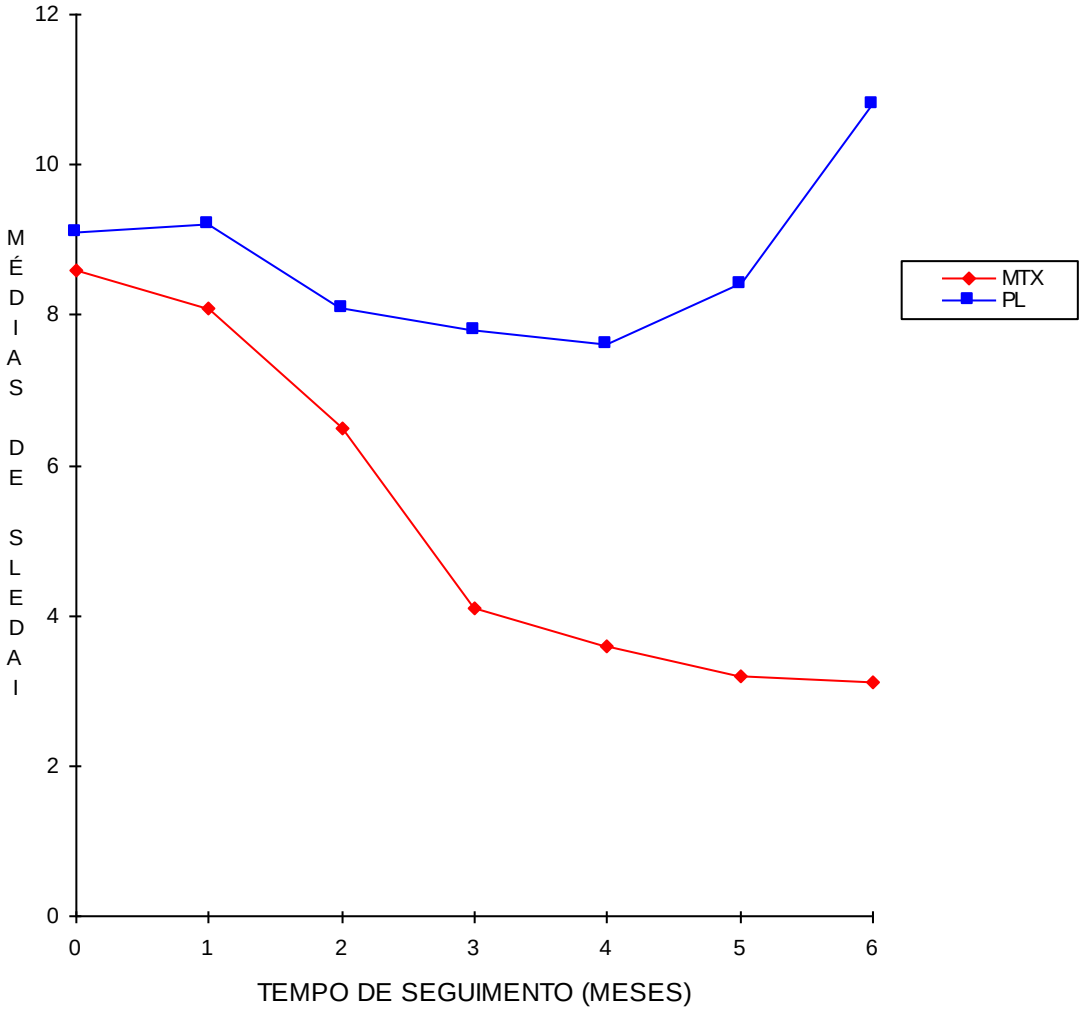
TESTE DE MANN-WHITNEY
(Grupo MTX x PL)
U crítico = 106,0

0	1	2	3	4	5	6
Ucalc=160,5	Ucalc=152,0	Ucalc=141,1	Ucalc=92,0* PL>MTX	Ucalc=85,0* PL>MTX	Ucalc=70,5* PL>MTX	Ucalc=43,5* PL>MTX

O gráfico I mostra as médias do questionário SLEDAI a cada tempo de

seguimento dos grupos MTX e PL, observando-se as maiores médias no grupo PL.

GRÁFICO I
VALORES MÉDIOS DE SLEDAI NOS GRUPOS MTX E PL NOS DIVERSOS PERÍODOS DE TEMPO ANALISADOS (MESES)



Comparando-se os escores do SLEDAI ao final do estudo com os iniciais, observamos que 14 pacientes (78%) do grupo MTX e apenas 2 (11%) do PL melhoraram (SLEDAI final pelo menos 50% menor que o inicial) e em 4 pacientes do grupo MTX (22%) e 17 do PL (89%) o SLEDAI final foi igual ou maior que o inicial (sem melhora). Esta diferença foi estatisticamente significante (P< 0,001). (Tabela-IV)

TABELA IV - EVOLUÇÃO CLÍNICA SEGUNDO O SLEDAI EM PACIENTES DO GRUPO MTX E PL.

EVOLUÇÃO	GRUPOS		TOTAL
	SIM	NÃO	
MELHORA	14	2	16
SEM MELHORA	4	17	21
TOTAL	18	19	37

X^2 calculado= 14,40* X^2 crítico=3,84 p <0,001

A tabela V mostra as doses de prednisona de cada paciente dos grupos MTX e PL, assim como as médias mensais ao longo do trabalho. A análise de Friedman mostrou que no grupo MTX as doses de prednisona dos meses cinco e seis foram significantemente menores do que as dos meses zero , um e dois. Observou-se também, que as doses do mês seis foram significantemente menores do que as do mês quatro. No grupo PL, a mesma análise evidenciou valores do mês seis significantemente maiores do que os do mês zero.

O teste de Mann-Whitney, comparando as doses de prednisona entre os grupos, mostrou que as médias da dose de prednisona foram significantemente maiores nos meses cinco e seis nos pacientes do grupo PL quando comparados com o grupo MTX.

TABELA V - DOSES DE PREDNISONA EM MG/DIA DOS PACIENTES DOS GRUPOS MTX E PL A CADA MÊS (m) , DURANTE O ESTUDO.

Nº PAC.	GRUPO MTX							Nº PAC.	GRUPO PL						
	0m	1m	2m	3m	4m	5m	6m		0m	1m	2m	3m	4m	5m	6m
3	15	15	12,5	10	5	3,5	2,5	1	15	20	15	15	15	10	40
4	15	10	10	8,5	7,5	6	6	7	20	22,5	17,5	12,5	17,5	12,5	22,5
5	20	20	22,5	20	17,5	12,5	10	8	10	10	12,5	15	30	27,5	40
12	20	20	20	17,5	15	10	20	9	20	20	25	20	25	25	30
15	10	10	6	5	20	20	10	10	20	22,5	30	40	40	25	20
16	20	20	15	15	12,5	10	10	13	10	10	8,5	7,5	10	5	15
17	20	17,5	10	20	20	10	7,5	14	20	20	30	40	45	35	30
19	12,5	15	16	13,5	20	20	12,5	18	20	20	15	3	10	7,5	8,5
23	10	7,5	5	10	8,5	5	2,5	20	20	20	10	12,5	10	20	30
24	25	20	10	8,5	8,5	7,5	7,5	21	22,5	25	20	12,5	10	10	25
27	10	10	7,5	5	5	5	3,5	22	10	8,5	4	2,5	6,5	15	15
28	15	15	12,5	10	7,5	6	15	25	12,5	15	10	12,5	6,5	5	15
29	20	20	15	12,5	10	10	7,5	30	20	17,5	15	10	7,5	30	25
31	20	17,5	10	10	7,5	5	5	32	10	20	15	12,5	21,5	12,5	30
34	20	20	10	10	8,5	6	5	33	20	30	30	30	27,5	27,5	30
35	20	25	20	12,5	15	10	10	36	20	17,5	25	22,5	20	20	20
37	20	20	17,5	12,5	8,5	10	10	38	20	40	35	35	32,5	30	30
39	30	40	50	45	35	35	40	40	10	15	12,5	15	15	10	10
								41	7,5	20	30	17,5	17,5	22,5	20
MÉDIA	17,9	17,9	14,9	13,6	12,8	10,6	10,0		16,1	19,6	18,9	17,6	19,3	18,4	24,0

Análise da variância por postos de Friedman
(0x1x2x3x4x5x6 meses)
X^2r crítico = 12,6

Grupo MTX
X^2r calc.= 47,71*
p=0,000

Teste de Comparações Múltiplas
5m e 6m < 0m ; 1m e 2m
6m< 4m

Grupo PL
X^2r calc.= 12,66*
p=0,049

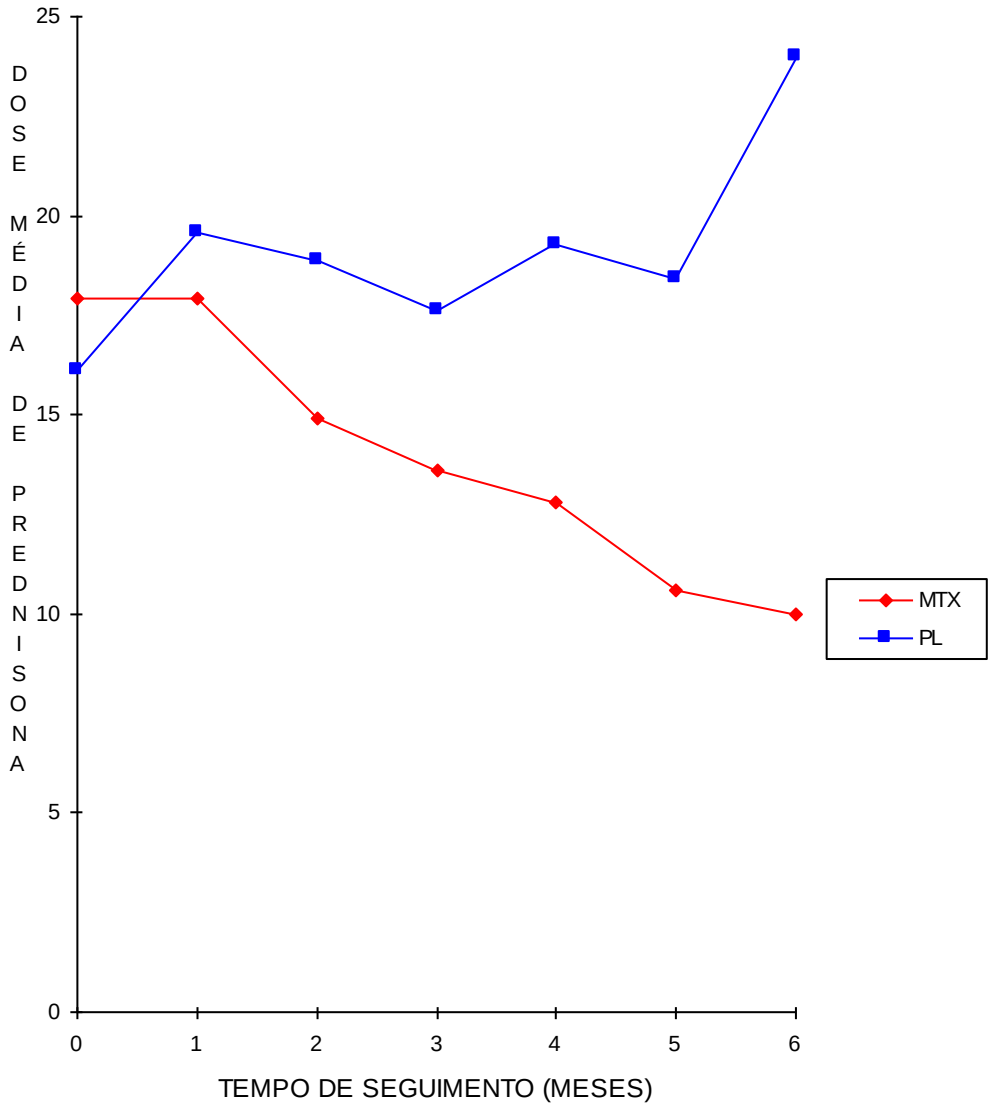
Teste de Comparações Múltiplas
6m > 0m

TESTE DE MANN-WHITNEY
(Grupo MTX x PL)
U crítico = 106,0

0	1	2	3	4	5	6
Ucalc=147,5	Ucalc=138,5	Ucalc=118,5	Ucalc=118,5	Ucalc=115,0	Ucalc=83,5* PL>MTX	Ucalc=33,5* PL>MTX

O gráfico II mostra as médias das doses de prednisona a cada tempo de seguimento dos grupos MTX e PL durante o estudo.

GRÁFICO II
DOSE MÉDIA DE PREDNISONA (MG/DIA) NOS GRUPOS MTX E PL NOS DIVERSOS TEMPOS ANALISADOS (MESES)



Os gráficos III e IV mostram as médias da dose de prednisona e dos escores de SLEDAI dos grupos MTX e PL, respectivamente, ao longo do estudo

GRÁFICO III
MÉDIAS DOS ESCORES DO SLEDAI E DAS DOSES DE PREDNISONA
NO GRUPO MTX NOS DIVERSOS PERÍODOS DE TEMPO ANALISADOS
(MESES)

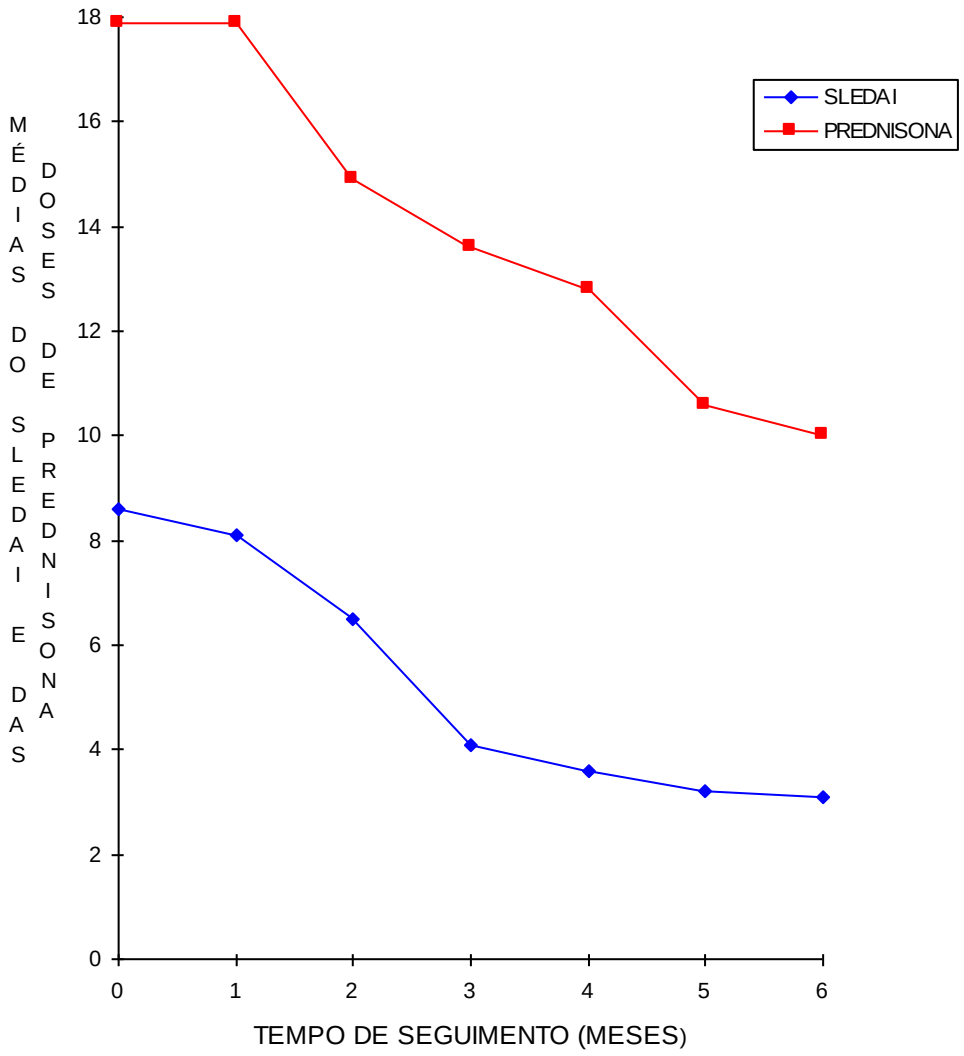
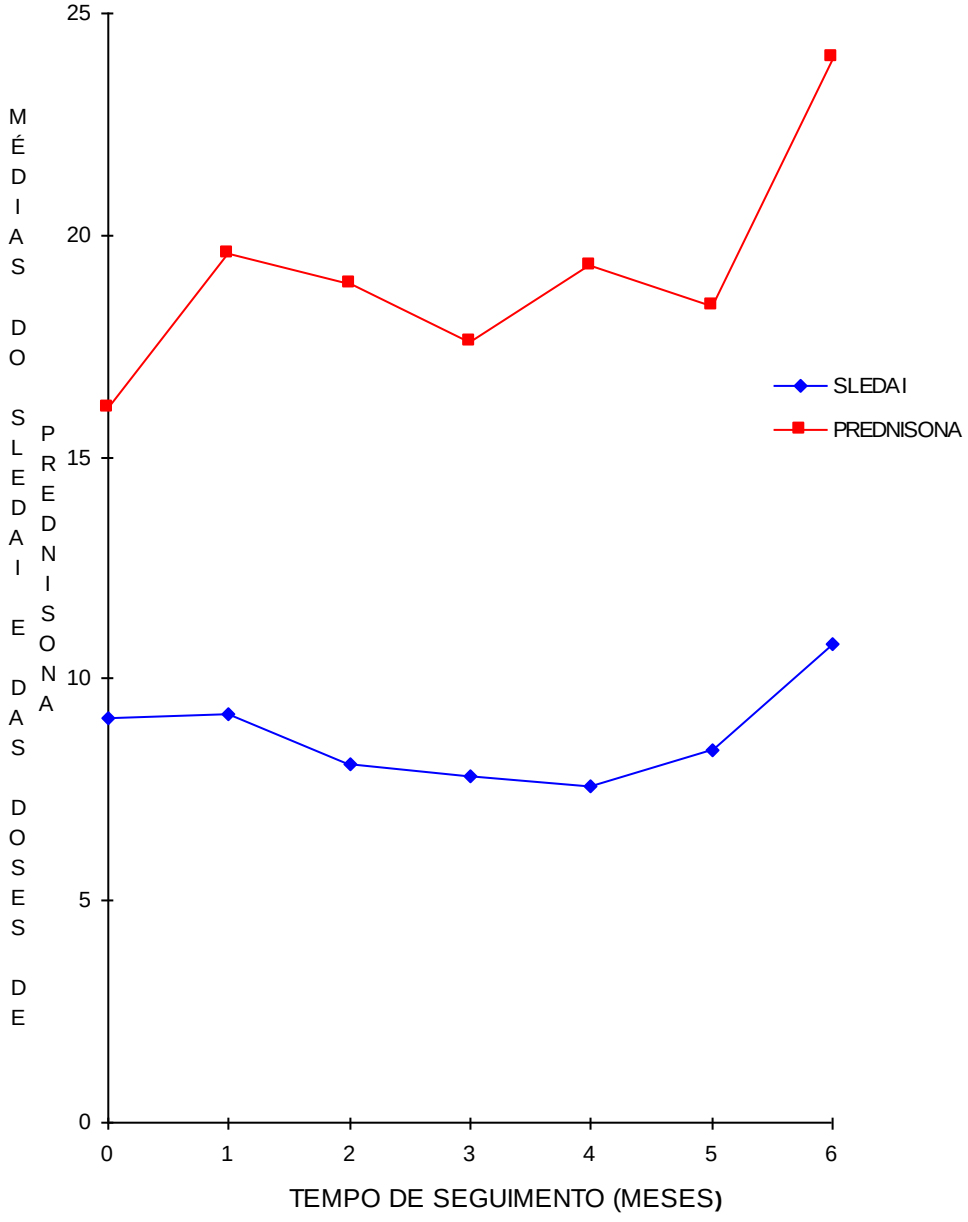


GRÁFICO IV
MÉDIAS DOS ESCORES DO SLEDAI E DAS DOSES DE PREDNISONA DO GRUPO PL NOS DIVERSOS PERÍODOS DE TEMPO ANALISADOS (MESES)



Treze pacientes do grupo MTX (72,2%) e apenas um do grupo PL (5,2%) conseguiram reduzir a dose de prednisona ao longo do estudo. A análise estatística mostrou que a diferença foi significante ($p < 0,001$) (Tabela VI)

TABELA VI - PACIENTES DOS GRUPOS MTX E PL QUANTO A REDUÇÃO DA DOSE DE PREDNISONA AO FINAL DO ESTUDO.

GRUPO	REDUÇÃO		TOTAL	% SIM
	SIM	NÃO		
MTX	13	5	18	72,2
PL	1	18	19	5,2
TOTAL	14	23	37	37,8

X^2 calculado=14,88* X^2 crítico=3,84 $p< 0,001$

Com relação às manifestações clínicas, observou-se que apenas 1 paciente do grupo MTX (5,5%) e 16 do grupo PL (84,2%) apresentavam manifestações articulares no final do estudo. A análise estatística mostrou que a diferença foi significante ($p< 0,001$) (Tabela VII).

TABELA VII - ANÁLISE DOS GRUPOS MTX E PL, SEGUNDO A PRESENÇA DE QUADRO ARTICULAR AO FINAL DO ESTUDO.

	PRESENÇA	AUSÊNCIA	TOTAL	% PRESENÇA
MTX	1	17	18	5,5
PL	16	3	19	84,2
TOTAL	17	20	37	45,9

X^2 calculado=23,02* X^2 crítico=3,84 $p< 0,001$

Ao final do estudo, lesões cutâneas foram encontradas em apenas 3

pacientes do grupo MTX (16,6%) e em 16 do grupo PL (84,2%). Esta diferença também foi estatisticamente significante ($p < 0,001$) (Tabela VIII).

TABELA VIII- PACIENTES DOS GRUPOS MTX E PL, SEGUNDO A PRESENÇA DE LESÃO DE PELE AO FINAL DO ESTUDO.

	PRESENÇA	AUSÊNCIA	TOTAL	% PRESENÇA
MTX	3	15	18	16,6
PL	16	3	19	84,2
TOTAL	19	18	37	51,3

X^2 calculado=16,88* X^2 crítico=3,84 $p< 0,001$

Embora proteinúria e hematúria tivesse sido encontrada em apenas 1 paciente do grupo MTX e em 4 do grupo PL no final do estudo, a análise estatística mostrou que esta diferença não foi significante. (Tabelas IX e X)

TABELA IX - PRESENÇA DE PROTEINÚRIA NOS PACIENTES DOS GRUPOS MTX E PL AO FINAL DO ESTUDO

	PRESENÇA	AUSÊNCIA	TOTAL	% PRESENÇA
MTX	1	17	18	5,5
PL	4	15	19	21,0
TOTAL	5	32	37	13,5

Teste exato de Fisher
p=0,187

TABELA X - PRESENÇA DE HEMATÚRIA NOS PACIENTES DOS GRUPOS MTX E PL NO FINAL DO ESTUDO

	PRESENÇA	AUSÊNCIA	TOTAL	% PRESENÇA
MTX	1	17	18	5,5
PL	4	15	19	21,0
TOTAL	5	32	37	13,5

Teste exato de Fisher
p=0,187

Vasculite de polpas digitais e palmas de mãos foram encontradas apenas em 3 pacientes do grupo PL e em nenhum do grupo MTX, mas a diferença também não foi estatisticamente significante (Tabela XI)

TABELA XI - PRESENÇA DE VASCULITES DE POLPAS DIGITAIS E PALMAS DAS MÃOS AO FINAL DO ESTUDO NOS PACIENTES DO GRUPO MTX E PL

	PRESENÇA	AUSÊNCIA	TOTAL	% PRESENÇA
MTX	0	18	18	0
PL	3	16	19	15,7
TOTAL	3	34	37	8,1

Teste exato de Fisher
p=0,125

As tabelas XII e XIII ilustram os valores dos leucócitos de cada paciente dos grupos MTX e PL a análise da variância de Friedman e o teste de Mann-Whitney não revelaram diferenças significantes dentro de cada grupo, ao longo do estudo e nem entre grupos, durante os seis meses de estudo.

TABELA XII - NÚMERO DE LEUCÓCITOS /MM^3 (X 1000) NOS PACIENTES DO GRUPO MTX NOS DIVERSOS PERÍODOS DE TEMPO ANALISADOS - MESES (m)

N^O PAC	0 m	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
3	5,1	5,2	4,9	4,7	11,2	5,0	10,1
4	4,6	4,3	3,7	6,0	5,1	6,6	4,8
5	4,6	4,9	5,0	5,1	6,5	5,1	6,2
12	5,5	5,7	5,9	6,2	5,9	6,8	8,9
15	4,9	5,1	5,3	5,1	4,4	4,6	3,2
16	6,8	7,2	7,0	6,8	7,8	9,8	8,8
17	4,8	5,6	6,8	8,1	9,6	11,2	10,4
19	5,7	6,7	5,3	8,2	8,3	8,5	8,9
23	5,1	10,1	9,1	8,2	8,1	6,3	7,3
24	5,3	5,4	5,2	5,0	5,3	5,6	4,5
27	6,6	6,2	6,2	5,9	6,0	3,3	8,0
28	5,6	5,7	6,2	6,7	4,8	5,1	4,8
29	6,1	7,1	8,1	7,1	6,1	5,2	5,6
31	7,9	8,4	6,6	6,5	5,7	5,1	4,9
34	6,2	5,7	6,2	6,8	7,0	7,9	8,4
35	4,1	5,2	5,1	4,8	2,8	3,6	3,2
37	14,5	13	11,5	8,7	7,8	6,8	7,3
39	6,3	6,1	11,4	8,8	4,6	6,8	5,7
MÉDIA	6,0	6,5	6,6	6,5	6,5	6,3	6,7

TABELA XIII - NÚMERO DE LEUCÓCITOS /MM^3 (X 1000) NOS PACIENTES DO GRUPO PL NOS DIVERSOS PERÍODOS DE TEMPO ANALISADOS - MESES (m)

Nº PAC.	0 m	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
01	6,8	5,6	4,9	5,2	6,2	3,8	3,5
07	4,5	5,1	3,8	4,5	5,2	4,7	3,6
08	5,2	6,9	8,6	6,1	7,3	7,9	5,7
09	6,1	5,5	4,9	5,6	4,3	3,6	5,3
10	5,1	6,4	5,8	5,2	5,1	4,7	4,9
13	4,0	4,0	4,1	5,2	6,1	5,0	3,1
14	6,9	7,4	6,9	6,2	8,9	9,6	9,3
18	4,0	3,0	3,3	3,0	3,2	3,1	3,0
20	4,8	5,4	6,8	9,3	7,3	7,6	8,3
21	9,5	9,3	10,2	6,8	6,9	7,4	7,6
22	5,0	5,1	5,3	5,5	6,1	6,3	5,8
25	5,9	6,7	8,4	7,9	7,4	7,8	7,6
30	5,8	6,1	4,1	4,7	4,4	4,2	5,2
32	9,8	10,1	13,8	10,8	7,9	6,3	4,2
33	7,5	8,1	11	6,8	7,9	7,3	6,8
36	5,2	6,1	5,3	11,5	10,2	10,1	10,1
38	11,8	14,3	11,8	9,5	8,7	10,1	12,5
40	6,9	7,0	8,4	9,9	8,3	5,4	6,3
41	6,8	7,1	6,4	8,2	6,7	8,5	8,4
MÉDIA	6,4	6,8	7,0	6,9	6,7	6,5	6,4

Análise da variância por postos de Friedman

(0x1x2x3x4x5x6 meses)
X^2r crítico = 12,59

Grupo MTX
X^2r calc.= 25,95
p=0,858
Teste de Comparações Múltiplas

Grupo PL
X^2r calc.= 39,98
p=0,677
Teste de Comparações Múltiplas

TESTE DE MANN-WHITNEY
(Grupo MTX x PL)
U crítico = 106,0

0 _____ Ucalc=149,0
1 _____ Ucalc=153,5
2 _____ Ucalc=154,0
3 _____ Ucalc=167,5
4 _____ Ucalc=162,0
5 _____ Ucalc=149,5
6 _____ Ucalc=164,0

As tabelas XIV e XV mostram o número de plaquetas de cada paciente dos

grupos MTX e PL, bem como as médias observadas em cada mês durante o estudo. A análise de Friedman, revelou que o número de plaquetas do grupo MTX no mês zero foi significantemente maior, quando comparado com os meses 4, 5 e 6. No grupo PL, a análise de variância de Friedman mostrou número de plaquetas maiores no primeiro mês, quando comparado com o quarto, quinto e o sexto mês, sendo esta diferença estatisticamente significante. Entretanto, nenhum dos pacientes do grupo PL ou MTX apresentou plaquetopenia (<100.000/mm3) durante o estudo. O teste de Mann-Whitney não revelou diferença significante entre os grupos MTX e PL.

TABELA XIV - VALORES DE PLAQUETAS /MM^3 (X 1000) NOS PACIENTES DO GRUPO MTX NOS DIVERSOS PERÍODOS DE TEMPO ANALISADOS - MESES (m)

Nº PAC	0 m	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
3	196	188	179	166	227	200	152
4	190	157	218	237	235	206	146
5	204	183	190	197	174	202	182
12	263	355	276	209	173	170	171
15	171	174	169	143	117	101	108
16	262	247	224	202	235	208	212
17	296	213	250	288	268	286	287
19	247	215	288	286	213	193	209
23	294	173	177	182	166	142	165
24	348	232	247	205	201	198	276
27	203	205	188	172	231	220	234
28	246	250	197	145	192	201	190
29	198	186	175	221	222	204	216
31	270	230	189	148	144	148	152
34	251	262	232	202	217	201	189
35	282	296	369	186	145	167	166
37	418	358	298	305	298	238	253
39	246	179	212	186	151	239	241
MÉDIA	254,7	227,9	226,5	204,4	200,5	195,7	197,1

TABELA XV - VALORES DE PLAQUETAS /MM^3 (X 1000) NOS PACIENTES DO GRUPO PL NOS DIVERSOS PERÍODOS DE TEMPO ANALISADOS - MESES (m)

PACIENTES	0 m	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
01	244	289	288	253	238	214	218
07	191	201	213	200	188	157	117
08	189	240	292	244	231	233	235
09	220	219	218	210	224	160	157
10	216	244	252	260	190	193	190
13	304	296	198	201	210	225	198
14	301	318	280	294	277	267	245
18	257	240	304	245	246	204	190
20	192	186	192	200	186	230	313
21	415	400	383	387	331	301	272
22	191	195	201	188	189	186	177
25	198	212	221	215	174	239	240
30	198	253	202	183	157	172	204
32	238	258	240	231	237	213	205
33	211	235	172	186	243	220	198
36	230	238	192	179	182	180	176
38	344	297	229	277	163	328	417
40	239	275	261	265	222	284	236
41	232	246	213	179	221	210	225
MÉDIA	242,6	254,8	239,5	231,4	216,2	221,8	221,7

Análise da variância por postos de Friedman

(0x1x2x3x4x5x6 meses)
X^2r crítico = 12,59

Grupo MTX
X^2r calc.= 21,22*
p=0,002
Teste de Comparações Múltiplas
0m > 4m, 5m e 6m

Grupo PL
X^2r calc.= 23,87
p=0,006
Teste de Comparaçõe Múltiplas
1m > 4m ,5m e 6m

TESTE DE MANN-WHITNEY
(Grupo MTX x PL)
U crítico = 106,0

0	1	2	3	4	5	6
Ucalc=137,0 Ucalc=129,0	Ucalc=109,0		Ucalc=133,0	Ucalc=119,0	Ucalc=136,5	Ucalc=116,0

Observa-se nas tabelas XVI e XVII, os valores do CH_{5O} de cada paciente

dos grupos MTX e PL, respectivamente, assim como as médias de cada mês durante o ensaio. Os testes de Friedman e Mann-Whitney não evidenciaram diferenças significantes entre os grupos estudados. Entretanto, no final do estudo 11 pacientes (57,9%) do grupo PL (dos quais cinco eram indetectáveis) e apenas 4 (22%) do grupo MTX apresentavam hipocomplementemia (CH_{50} <130U), sendo esta diferença significante (Tabela XVIII).

TABELA XVI - DOSAGENS DE COMPLEMENTO (CH_{50}) NOS PACIENTES DO GRUPO MTX NOS DIVERSOS PERÍODOS DE TEMPO ANALISADOS - MESES (m)

N^O PAC	0 m	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
3	91	117	143	137	132	129	186
4	183	151	120	122	125	148	172
5	219	193	168	230	292	196	222
12	66	108	150	106	62	56	59
15	68	73	78	57	37	63	50
16	123	67	104	142	136	148	142
17	120	133	183	234	216	198	207
19	88	96	104	105	106	88	70
23	140	144	150	156	166	174	192
24	124	179	234	228	223	153	83
27	173	170	159	146	138	194	250
28	195	186	176	166	178	186	139
29	109	101	93	85	101	118	130
31	196	185	188	191	213	236	200
34	174	186	174	163	156	166	195
35	205	200	196	186	176	192	184
37	205	240	276	250	196	212	204
39	95	81	68	76	133	125	130
MÉDIA	143	145	153,5	154,4	154,7	154,5	156,3

TABELA XVII - DOSAGENS DE COMPLEMENTO TOTAL (CH_{50}) NOS PACIENTES DO GRUPO PL, NOS DIVERSOS PERÍODOS DE TEMPO ANALISADOS-MESES (m)

Nº PAC	0 m	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
01	116	66	104	36	indetec.*	102	91
07	70	148	138	134	131	142	199
08	186	159	132	146	136	146	indetec.*
09	164	95	126	81	98	67	37
10	120	169	162	156	141	249	289
13	146	136	152	166	154	142	156
14	99	107	115	106	98	80	63
18	179	228	239	240	242	232	223
20	185	163	144	130	128	126	30
21	183	174	166	294	225	156	155
22	140	145	150	148	198	215	233
25	115	150	186	146	108	30	indetec.*
30	46	106	113	104	96	86	30
32	126	136	146	148	136	117	98
33	120	116	68	76	indetec.*	indetec*	30
36	263	254	248	138	119	112	105
38	215	219	202	118	120	128	136
40	260	188	204	220	235	250	196
41	166	152	88	142	136	131	117
MÉDIA	152,5	153,2	151,7	143,6	131,6	132,0	115,1

* Indetectável

Análise da variância por postos de Friedman

(0x1x2x3x4x5x6 meses)
X^2r crítico = 12,59

Grupo MTX
X^2r calc.= 1,82
p=0,935
Teste de Comparações Múltiplas

Grupo PL
X^2r calc.= 9,96
p=0,126
Teste de Comparações Múltiplas

TESTE DE MANN-WHITNEY
(Grupo MTX x PL)
U crítico = 106,0

0	1	2	3	4	5	6
Ucalc=158,0 Ucalc=128,0	Ucalc=160,0		Ucalc=155,5	Ucalc=144,5	Ucalc=133,5	Ucalc=126,0

TABELA XVIII - PACIENTES DOS GRUPOS MTX E PL, SEGUNDO A PRESENÇA DE HIPOCOMPLEMENTEMIA AO FINAL DO ESTUDO.

	PRESENÇA	AUSÊNCIA	TOTAL	% PRESENÇA
MTX	4	14	18	22,2
PL	11	8	19	57,9
TOTAL	15	22	37	40,5

X^2 calculado=4,88* X^2 crítico=3,84 $p < 0,001$

A análise de Friedman revelou que no grupo MTX, os valores da escala análoga de dor dos meses 4, 5 e 6 foram significantemente menores quando comparados com os valores dos meses zero, um e dois. No grupo PL, os valores dos meses 3 e 4 foram significantemente menores do que os dos meses zero e um. Observou-se assim, que em ambos os grupos houve decréscimo significante da dor, avaliado segundo a escala analógica. Entretanto, quando se comparou os valores observados mês a mês entre os grupos, o teste de Mann-Whitney mostrou que os valores da escala analógica do grupo PL foram significantemente maiores do que os do MTX, a partir do primeiro mês (tabela XIX).

TABELA XIX - AVALIAÇÃO DA DOR ARTICULAR SEGUNDO ESCALA ANALÓGICA, NOS PACIENTES DOS GRUPOS MTX E PL, NOS DIVERSOS TEMPOS DE SEGUIMENTO - MESES (m)

Nº PAC.	GRUPO MTX							Nº PAC.	GRUPO PL						
	0m	1m	2m	3m	4m	5m	6m		0m	1m	2m	3m	4m	5m	6m
3	5	7	6	6	4	2	1	1	7	8	7	4	3	5	6
4	6	4	6	1	1	1	1	7	6	6	4	2	3	3	4
5	6	7	1	3	1	1	0	8	5	7	4	4	5	6	7
12	4	6	3	2	1	5	5	9	5	7	6	7	7	5	6
15	6	6	1	1	1	1	1	10	6	5	7	6	2	2	6
16	7	6	1	1	2	1	1	13	4	7	3	3	3	3	4
17	6	4	2	7	4	2	3	14	5	6	5	2	2	2	4
19	5	4	1	1	4	2	1	20	6	7	6	2	2	2	3
23	5	3	1	2	2	1	1	21	5	5	6	4	2	2	3
24	6	5	2	3	2	1	1	22	5	7	2	2	2	4	7
27	4	3	3	3	1	1	1	25	5	4	3	2	2	3	5
28	6	4	6	5	4	1	1	30	4	5	5	4	4	6	8
29	4	2	2	1	1	1	1	32	5	6	4	5	5	4	6
31	5	3	1	3	2	1	1	33	6	5	4	4	3	3	7
34	4	7	7	2	1	1	1	36	6	5	7	5	4	7	8
35	5	2	2	1	1	1	1	38	4	4	4	5	4	6	7
39	6	7	7	2	1	1	1	41	6	8	6	4	6	6	6
MÉDIA	5,0	4,4	2,8	2,4	1,8	1,3	1,2		4,7	5,3	4,4	3,4	3,2	3,6	5,1

Análise da variância por postos de Friedman

(0x1x2x3x4x5x6 meses)
X^2r crítico = 12,6

Grupo MTX
X^2r calc.= 47,47*
p=0,000
Teste de Comparações Múltiplas
0m ; 1m e 2m > 4m ; 5m e 6m

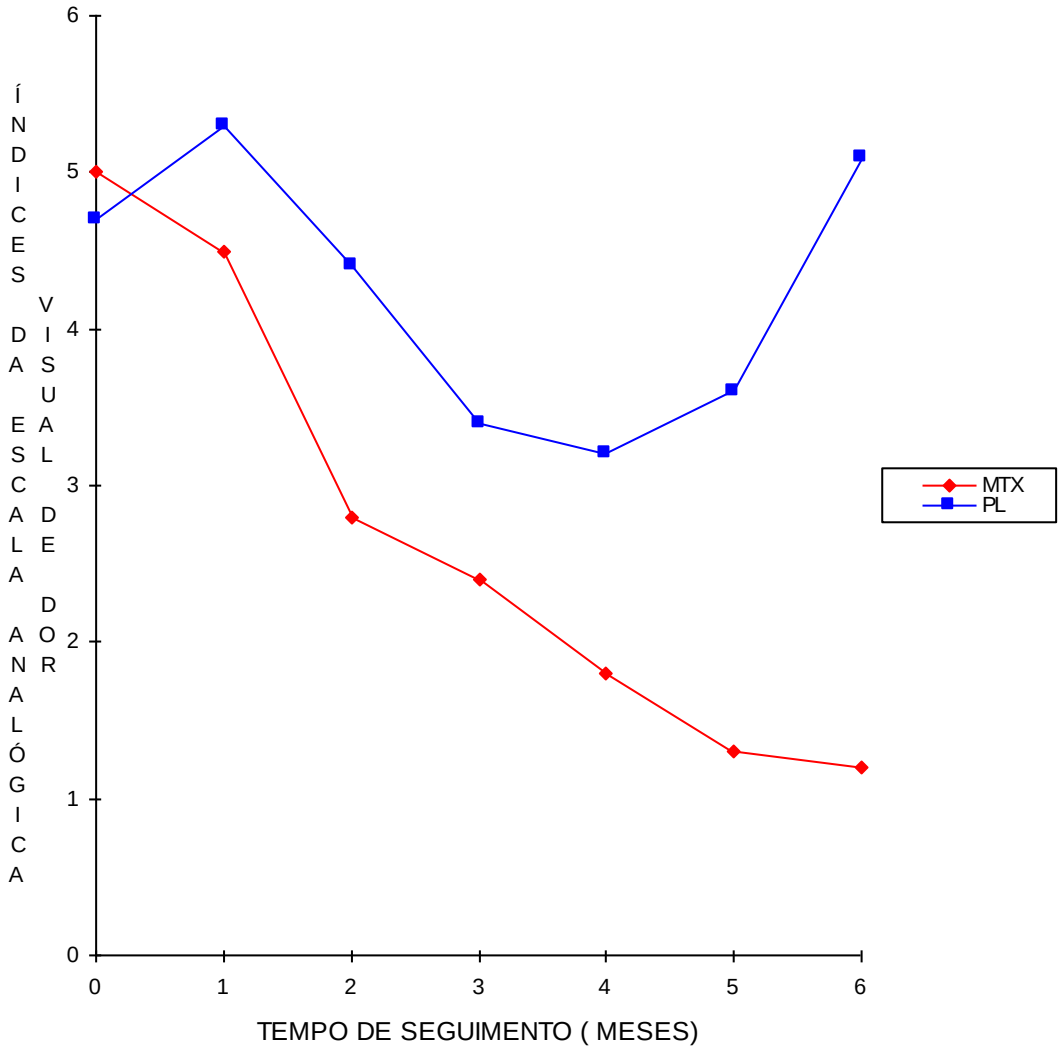
Grupo PL
X^2r calc.= 29,37*
p=0,000
Teste de Comparações Múltiplas
0m e 1m > 3m e 4m

TESTE DE MANN-WHITNEY
(Grupo MTX x PL)
U crítico = 106,0

0	1	2	3	4	5	6
Ucalc=117,0	Ucalc=99,0* PL>MTX	Ucalc=67,5 * PL>MTX	Ucalc=80,0* PL>MTX	Ucalc=64,0* PL>MTX	Ucalc=15,5* PL>MTX	Ucalc=16,0* PL>MTX

O gráfico V mostra o comportamento da escala análoga de dor nos grupos MTX e PL durante os diversos tempos de seguimento do estudo.

GRÁFICO V
COMPORTAMENTO DA ESCALA ANALÓGICA VISUAL DE DOR NOS PACIENTES DOS GRUPOS MTX E PL NOS DIVERSOS PERÍODOS DE TEMPO ANALISADOS (MESES)



Quatorze (70%) pacientes do grupo MTX, apresentaram algum tipo de efeito adverso durante o estudo , destes, doze (85,7%) desenvolveram efeitos colaterais leves, representados principalmente pelas alterações nos testes de função hepática, queixas gastrintestinais e úlceras orais. A maioria dos doentes apresentaram mais de uma manifestação. Um paciente precisou ser retirado do estudo por importante quadro dermatológico e gastrintestinal e outro por ter apresentado tuberculose pulmonar. A tabela XX mostra os efeitos colaterais observados em cada um dos pacientes do grupo MTX.

Aumento da AST e ALT acima dos limites da normalidade, foram as principais alterações laboratoriais ocorrendo respectivamente em 10 e 8 pacientes uma vez cada. Em média, este aumento foi de 1,6 vezes acima do valor de referência e ocorreu a partir do terceiro mês do ensaio, retornando posteriormente aos valores dentro dos limites normais. Em consulta de controle um mês após o estudo, a paciente nº 35 apresentou aumento da AST duas vezes acima do limite superior da normalidade.

A δ-GT esteve aumentada em 6 doentes e as bilirrubunas totais em 4, apenas uma vez, porém, em nenhum dos pacientes as dosagens ultrapassaram duas vezes o limite superior da normalidade. A fosfatase alcalina esteve elevada,por uma vez, em 3 pacientes, em média 1,3 vezes acima do normal, normalizando-se ao final do estudo.

No grupo PL, foram referidos sintomas dispépticos leves em 14,3% dos pacientes, não se observando alteração nos testes de função hepática.

No grupo MTX, as pacientes de número 3 e 17 queixaram-se de importante queda de cabelo nos dois últimos meses do estudo, embora alopécia não

tenha sido observada objetivamente. Nenhuma destas pacientes apresentaram sinais clínicos ou laboratoriais sugestivos de atividade da doença. As paciente de número 16 e 29 desenvolveram infecção do trato urinário por *Escherichia coli*, tratada com sucesso com quinolona. A paciente de número 35 apresentou pneumonia lobar esquerda no terceiro mês do estudo, tratada com cefalosporina de primeira geração, sem necessidade de ser retirada do estudo.

Clinicamente, no grupo MTX, a síndrome dispéptica foi o principal efeito colateral, sendo observada em 8 pacientes, que melhoraram após uso de anti-ácidos e ou inibidores de H_2, sem necessidade de abandonarem o ensaio.

TABELA XX - EFEITOS COLATERAIS CLÍNICOS E LABORATORIAIS APRESENTADOS PELOS PACIENTES DO GRUPO MTX DURANTE OS SEIS MESES DO ESTUDO.

No PAC	Náuseas	Vômitos	Diarréia	Úlc. orais	Sind. Dispéptica	↑AST	↑ALT	↑δ-Gt	↑Fa	↑Bilirr. Totais	Lesões de Pele	Infecção	Total
3	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	4
4	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	7
6*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+ TB	1
11*	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	6
12	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	2
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+ ITU	1
23	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	6
27	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	6
28	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	5
29	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+ ITU	3
31	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	8
34	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	7
35	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+ PN	7
37	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	4
Total	6	5	5	6	9	10	8	6	3	4	1	4	67

* Pacientes retirados do estudo por efeitos colaterais graves e/ou complicações.
TB = Tuberculose pulmonar
ITU = Infecção do trato urinário
PN = Pneumonia lobar

Embora a descoberta dos corticoesteróides e imunossupressores tenha representado um avanço importante no controle da atividade do LES, os efeitos adversos apresentados por estes fármacos têm suscitado a procura de novas alternativas terapêuticas que possam ter relação risco-benefício mais adequada e que possibilite melhor qualidade de vida para os doentes.

Um dos primeiro relatos de uso de MTX em paciente com LES foi de GUBNER *et al*., em 1951 que chamaram a atenção para os resultados favoráveis observados com uso do MTX em um grupo de pacientes com doenças reumáticas, um dos quais com LES. Entretanto, a droga sofreu restrições ao seu uso devido aos efeitos colaterais apresentados com a dose utilizada na época.

Passaram-se quase três décadas para o MTX ser reconhecido como uma importante alternativa terapêutica no controle de algumas doenças reumáticas, particularmente da AR (ALARCÓN, 1996)

MIESCHER & RIETHMÜLLER (1965) realizaram o primeiro estudo utilizando MTX em pacientes com LES . Participaram 10 doentes que receberam 2,5 mg/dia de MTX via oral ou 50 mg/semana, por via endovenosa, sem referência ao tempo de seguimento. O autores relataram melhora da atividade da doença, particularmente das manifestações articulares e cutâneas nas primeiras semanas do estudo. Não foram observados efeitos colaterais, nem alterações laboratoriais significativas durante o ensaio.

SWANSON & SCHWARTZ (1967) relataram uso de MTX na dose de 50 a 75 mg/EV com intervalos de cinco a sete dias, por um mínimo de seis semanas em três pacientes com LES em atividade. Observaram remissão parcial da atividade da

doença em dois pacientes e remissão completa em um. Os autores não fazem referência às manifestações clínicas no início do estudo, nem às melhoras observadas no final, bem como aos efeitos colaterais.

DUBOIS (1974) utilizou MTX em sete pacientes com LES em atividade, sendo seis com nefropatia. A dose de MTX inicialmente utilizada foi de 2,5 mg/semana aumentada até o máximo de 7,5 mg/semana. A dose máxima não foi utilizada por um período superior a seis semanas. Após seguimento de um ano, não foram observadas melhoras nem efeitos colaterais nos pacientes estudados. A falta de eficácia pode ter sido devida às baixas doses utilizadas.

DAVIDSON, GRAZIANO & ROTHEMBERG (1987) relataram o caso de uma paciente com LES grave que não havia obtido melhora após receber pulso de corticoesteróide e ciclofosfamida, azatioprina v.o e ter sido submetida à plasmaferese, e , que apresentou melhora nas primeiras semanas após início de MTX na dose de 7,5 mg/semana.

ROTHENBERG *et al*., em 1988, realizaram estudo aberto, não controlado, em dez pacientes com LES com as mais variadas manifestações clínicas, com seguimento de quatro e 42 meses. Cada paciente recebeu 7,5 mg de MTX por semana. Sete doentes apresentaram melhora, principalmente das manifestações articulares, vasculites cutâneas e miosites nos três primeiros meses do estudo. Quatro apresentaram remissão completa do quadro articular e em um observou-se regressão total da proteinúria. Outro paciente apresentou diminuição da proteinúria de 24 horas de 6,9g/dia para 3,4g/dia. Três pacientes suspenderam a droga por terem apresentado pouca melhora ou importantes efeitos colaterais.

GALARZA *et al*., em 1992, desenvolveram ensaio clínico aberto e não controlado, utilizando MTX em dez pacientes com nefrite lúpica, que não haviam respondido ao tratamento com pulsos de corticoesteróide e ciclofosfamida. A dose do MTX variou de 7,5 a 15 mg/semana, via oral, com tempo de seguimento de oito meses. Oito pacientes haviam realizado biópsia renal previamente, cinco apresentavam glomerulonefrite proliferativa difusa, dois membranosa e um mesangial. No início do estudo a dose média de prednisona era de 17,56 mg/dia e a média da proteinúria de 24 horas era de 4,65 g/dia, ao final do ensaio, as doses médias encontradas foram de 6,4 mg/dia para a prednisona e 1,44 g/ dia de proteinúria. Não há referência sobre efeitos colaterais nem biópsias renais de controle.

Em um estudo envolvendo 10 crianças com LES, com as mais variadas manifestações clínicas, em uso de MTX na dose máxima de 10mg/semana e duração média de 78 semanas, ABUD-MENDOZA *et al.* (1992) observaram excelente resposta em 5, boa em 3 e regular em 1 paciente. Neste trabalho a toxicidade foi mínima, e, quatro pacientes conseguiram suspender totalmente o corticoesteróide.

Em outro estudo, WILSON & ABALES (1994) utilizaram o MTX na dose de 5 a 15 mg/semana em 12 pacientes com LES, com quadro clínico predominantemente articular, sendo excluídos casos graves, como manifestações renais e do sistema nervoso central. Nove doentes permaneceram no estudo e usaram a droga por um período de sete a 26 meses, e, três foram retirados por efeitos colaterais. Esses autores relataram melhora do quadro articular em oito pacientes, observando ainda, ao final do estudo, redução da dose de corticoesteróide em seis doentes.

Em nosso estudo, não se observou diferenças significantes com relação as

condições socio-econômicas, sexo, cor, idade, tempo de doença e manifestações clínicas entre os pacientes dos grupos MTX e PL, sendo portanto, os grupos considerados homogêneos e comparáveis.

Dos vinte pacientes do grupo MTX que iniciaram o estudo, duas não concluíram o mesmo. A paciente número 10 apresentou tuberculose pulmonar no quarto mês do ensaio e a de número 11 apresentou dispepsia intensa, lesões eritematosas e maculares não pruriginosas nos membros superiores, abdome e membro inferior esquerdo no primeiro mês do estudo que foram atribuídas à droga, sendo retiradas do estudo.

LEMENSE & SAHN (1994) referiram que infecções por micobactérias não têm sido observadas em pacientes que utilizaram baixas doses de MTX. Em 25 casos de infecções oportunistas em pacientes utilizando MTX observadas na literatura inglesa, 15 apresentaram comprometimento pulmonar, sendo 40% devido à pneumocistose, seguida da histoplasmose quando a zona era endêmica.

TERESA G. *et al*. (1996) realizaram, nas Filipinas, estudo prospectivo em 390 pacientes com LES, sendo observado 54 doentes com tuberculose, dos quais 42 apresentavam a forma pulmonar. Somente quatro pacientes usaram imunossupressores um mês antes do diagnóstico de tuberculose, não sendo possível uma melhor análise da influência destas drogas na ocorrência da infecção.

A paciente número 10 havia apresentado melhora do quadro articular e cutâneo e estava em uso de doses baixas de corticoesteróides quando apresentou tuberculose pulmonar, necessitando suspender o MTX. Embora não tenha sido encontrado na literatura pesquisada, nenhum estudo ou relato de caso de tuberculose

pulmonar durante o uso de MTX em paciente com LES, acreditamos que esta droga possa ter contribuído para o aparecimento da tuberculose nesta paciente . Registra-se que os estudos analisando infecções oportunistas em pacientes em uso de MTX foram realizados em países desenvolvidos, onde a incidência de infecções pelo *Mycobacterium tuberculosis* é desprezível, ao contrário do que se observa no Brasil..

Como encontrado na paciente número onze do nosso estudo, GIORDANO & SENESI (1996) relataram o caso de um doente com lesões em placas confluentes, eritematosas, não pruriginosas e purpúricas acompanhadas de ulcerações orais cinco dias após a segunda dose intramuscular de 7,5 mg de MTX para o tratamento de AR. Em nosso estudo, as lesões cutâneas foram atribuídas ao uso de MTX, havendo melhora das mesmas após a suspensão da droga.

Na avaliação dos nossos resultados observamos que no grupo MTX os escores do SLEDAI foram significantemente menores no final do estudo em relação aos do início do mesmo. No grupo PL os escores do SLEDAI apresentaram valores significantemente maiores nos meses iniciais e finais quando comparado com os meses intermediários. Estas variações provavelmente ocorreram devido ao aumento de prednisona nos pacientes do grupo PL nos meses intermediários.

A comparação entre os dois grupos revelou que os valores do SLEDAI do grupo MTX foram significantemente menores que os do grupo PL, a partir do terceiro mês, mostrando que o MTX foi eficaz no controle da atividade do LES nestes pacientes. ROTHENBERG *et al*. (1988) relataram melhora clínica nos três primeiros meses do estudo em 70% dos pacientes com LES que utilizaram MTX. Estes dados foram semelhantes aos observados no presente estudo, onde a maioria (83%) dos pacientes do

grupo MTX apresentaram melhora no mesmo período observado por este autor.

Com relação à dose de prednisona o estudo revelou que no grupo MTX ocorreu significativa redução nos meses finais, quando comparado com os valores iniciais. A diferença foi significante a partir do segundo mês do estudo, o que deve corresponder ao período de ação do MTX. Comparando-se ambos os grupos observou-se que as doses médias de prednisona do grupo MTX foram significantemente menores no quinto e sexto meses quando comparado com o grupo PL, sugerindo que o MTX tem efeito como poupador de corticoesteróide em pacientes com LES.

As diferenças nos grupos MTX e PL em relação às notas do questionário do SLEDAI e dose de prednisona sugerem a ação do MTX detectável, a partir do segundo mês de uso. Estes resultados corroboram os da literatura que revelam ter o MTX ação nos primeiros meses do uso da droga (ROTHENBERG *et al*., 1988; WILSON & ABELES, 1994).

WILKE *et al.* (1991) estudaram dezessete pacientes com LES que utilizaram MTX na dose média de 8 mg/semana por um período de um ano. Em 12 pacientes o MTX foi usado como poupador de corticoesteróide, para controle do quadro articular, cutâneo, renal e de serosas. O estudo mostrou tendência para diminuição da dose dos corticoesteróides com a continuação da terapia com MTX, sendo esta tendência estatisticamente significante no sexto mês do uso da droga. Observou-se melhora dos sintomas clínicos em 57% dos doentes, com redução de 50% da dose de corticoesteróides.

Em nosso trabalho observamos redução da dose de corticoesteróide em 72,2% dos pacientes que receberam MTX. A diminuição de esteróides foi possível após

dois meses de uso de MTX. Lembramos que a maioria dos pacientes estudados apresentavam manifestações cutâneas e articulares, sendo um dos critérios de exclusão a presença de comprometimentos graves. As diferenças de manifestações clínicas e a dose de MTX utilizada pode justificar o melhor resultado de nosso estudo quando comparado ao de WILKE *et al.* (1991). Embora os critérios de inclusão e exclusão tenham sido semelhantes, nossos resultados também foram melhores aos observados por WILSON & ABALES (1994), que utilizou menor dose de MTX.

Com relação às manifestações articulares, observou-se no grupo MTX, melhora estatisticamente significante quando comparado ao grupo PL. Dos dezessete doentes do grupo MTX que apresentavam manifestações articulares no início do estudo, somente um manteve este quadro ao final do mesmo, enquanto no grupo PL queixas articulares foram observadas em 16 pacientes ao término do ensaio.

As manifestações dermatológicas foram observadas em 16,6% dos pacientes do grupo MTX ao final do estudo, sendo significantemente menor quando comparado aos 84,2% dos doentes do grupo PL. A melhora ocorreu em média no terceiro mês do uso do MTX.

S. ARFI *et al*. (1995) realizaram estudo aberto, prospectivo, não controlado em 16 pacientes com LES com manifestações cutâneas e articulares que necessitavam de uma dose mínima de 15mg/dia de prednisona para o controle da doença. Os pacientes receberam de 7,5 a 10mg/semana de MTX por um período médio de 15 meses. Os autores relataram melhora em 13 dos 16 doentes (81,2%) a partir do 3° mês do estudo. Neste ensaio foi possível a redução de 50% da dose de prednisona ao final do estudo em todos os pacientes que tiveram melhora. Quatro pacientes

apresentaram efeitos colaterais leves, e dois outros foram retirados do ensaio devido aos efeitos colaterais graves. Com resultados semelhantes aos nossos, os autores sugerem que o MTX utilizado em baixas doses semanais, beneficiam os pacientes com LES com manifestações cutâneas e articulares bem como os doentes córtico-dependentes, pois funcionam, neste caso, como um agente poupador de corticoesteróides.

WISE, VUYYURU & ROBERTS (1995), em estudo retrospectivo, observaram que de um total 21 pacientes com LES que fizeram uso do MTX na dose média inicial de 7,5mg, seguida de 13,6mg por seis meses e 17,1mg por doze meses, 12 apresentaram redução de 50% da atividade da doença ao final do estudo. A resposta foi melhor observada em pacientes com quadro dermatológico (5/6) e articular (6/13). Estes autores, observaram efeitos colaterais em 13 doentes (62%), sendo um paciente retirado do estudo devido à leucopenia.

Com relação à contagem do número de leucócitos, em nosso trabalho, não foram encontradas alterações estatisticamente significante quando feitas comparações no início e final do estudo dentro do mesmo grupo, assim como, entre os grupos. Entretanto, observou-se leucopenia (leucócitos < 4.000 mm^3) em 4 dos 18 pacientes (22,2%) do grupo MTX, sendo que nenhum destes pacientes apresentavam evidências clínicas ou laboratoriais de atividade do lúpus, sugerindo que a leucopenia possa ser devido ao MTX. No grupo PL foram observados leucopenia em cinco doentes, que, devido a presença de outras manifestações clínicas, foram atribuídas à doença.

Quanto ao número de plaquetas, não houve entre os grupos estudados, diferença estatisticamente significante. Conquanto tenha sido observado diminuição significativa de plaquetas nos meses 4, 5 e 6, quando comparado com o mês 1, em

ambos os grupos, a contagem de plaquetas não foi menor que 100.000/mm^3 em nenhum dos pacientes. A trombocitopenia é uma complicação pouco freqüente (4%) nos pacientes que utilizam o MTX em baixas doses semanais (MCKENDRY *et al* 1993).

Com relação às dosagens do complemento total (CH_{50}), embora tenha sido observada diminuição dos níveis de CH_{50}, no decorrer do estudo, no grupo PL, a diferença não foi estatisticamente significante. No grupo MTX não se observou esta tendência. A porcentagem de pacientes com hipocomplementemia, observada ao final do estudo no grupo MTX, foi significantemente menor quando comparada com a do grupo PL. Estes dados sugerem que a diminuição dos níveis séricos de CH_{50} possa ser devida ao maior número de atividade da doença, nos pacientes do grupo PL quando comparado ao grupo MTX.

Com relação a escala analógica visual de dor, no grupo MTX, foi observada queda progressiva das médias dos valores mensais no decorrer do estudo até o seu final, entretanto, essas diferenças só foram estatisticamente significantes a partir do 4° mês. No grupo PL, as médias dos valores do 4° mês, foram significantemente menores do que as dos meses iniciais (zero e um), todavia, a partir do 5° mês, observou-se novo aumento desses escores. Esses dados sugerem que o MTX foi efetivo no controle do comprometimento articular durante o estudo. No grupo PL, a diminuição das médias dos valores observadas nos meses 2, 3 e 4 provavelmente ocorreu devido ao aumento das doses do corticosteróide no primeiro mês, e, com a melhora do quadro e redução da dose de prednisona houve novo aumento dos escores da escala analógica de dor nos meses finais do ensaio.

A ocorrência de processos infecciosos em pacientes com doenças

reumáticas, particularmente a AR, que utilizam MTX em baixas doses semanais vêm chamando atenção em renomados centros (BOERBOOMS *et al.,* 1995)

SCHNABEL, BURCHARD & GROSS (1996) realizaram estudo, prospectivo, randômico, em 185 pacientes com AR que utilizaram MTX na dose de 15 a 25 mg/semana durante 30 meses. Dos 65 episódios de infecção observados durante o estudo, 31(48%) ocorreram no trato respiratório baixo, sendo 6 pneumonias bacterianas. O trato urinário foi o segundo setor mais acometido, sendo responsável por 25% dos episódios infecciosos. A dose média de corticosteróides utilizada pelos doentes por ocasião da infecção era semelhante às utilizadas pelos pacientes que não apresentaram tal quadro. Trinta e dois porcento dos episódios de infecção ocorreram no primeiro ano do estudo.

Nosso estudo revelou presença de infecção em quatro pacientes do grupo MTX, sendo duas à nível pulmonar e duas no trato urinário. Embora infecções do trato urinário baixo seja relativamente freqüente em pacientes lúpicos, chama atenção que nenhum paciente do grupo PL apresentou infecção durante o estudo, sugerindo que o MTX possa ter contribuído para a ocorrência destes eventos.

Efeitos adversos com o uso de baixas doses semanais de MTX em doenças reumáticas, particularmente na AR, tem sido observado em mais de 90% dos pacientes. Entretanto, a maioria desses efeitos são considerados leves e geralmente não determinam suspensão da droga, como observado em nosso estudo. Sete a trinta porcento dos doentes que utilizam o MTX por um período de 5 anos, suspendem a droga por efeitos colaterais. O uso do ácido fólico parece prevenir algumas destas manifestações, sem interferir na eficácia do MTX (MORGAN *et al.,* 1994 ; HANSELL

& DAWES, 1994 ; GUTIÉRREZ-URENÂ; 1995)

SALAFFI *et al.* (1995) realizaram estudo aberto, prospectivo, em 51 pacientes com AR que receberam doses de 7,5 a 20mg/semana de MTX durante 36 meses. Estes autores observaram efeitos colaterais em 41 doentes (80,3%). Dezesseis pacientes (31,3%) apresentaram comprometimento gastrintestinal leve e quatro (7,8%) foram retirados por complicações gastrintestinais graves. Três (5,8%) doentes apresentaram lesões da mucosa oral, dois (3,9%) leucopenia, igual número teve cefaléia e um desenvolveu urticária. Observou-se aumento transitório dos níveis das transaminases em sete (13,7%) pacientes no período entre o segundo e o décimo-segundo mês do estudo.

Embora o ensaio clínico, bem como a população estudada em nosso trabalho seja diferente do estudo realizado por SALAFFI *et al*. (1995) os efeitos adversos observados são bastante semelhantes, exceto quanto às alterações hepáticas, particularmente aumento das transaminases, pois, nosso estudo revelou maior número de pacientes com estes efeitos colaterais. Essas achados sugerem que pacientes com LES apresentam fatores que favorecem o comprometimento hepático, como os próprios mecanismos envolvidos na patogenia da doença, e uso prévio de algumas drogas como os imunossupressores que também podem causar toxicidade hepática.

Apesar da melhora observada em 78% dos pacientes que fizeram uso de MTX durante nosso estudo, alguns aspectos devem ser ressaltados.

O tempo de seguimento foi relativamente curto para uma melhor avaliação com relação aos efeitos colaterais. Dois (10%) pacientes foram retirado do protocolo por efeitos adversos à droga, esse número poderia ser maior se o tempo do

estudo fosse mais prolongado. Por outro lado, estudos de longo seguimento em pacientes com AR que utilizaram baixas doses de MTX semanalmente, têm demonstrado que cerca de 50% a 80% dos pacientes fazem uso da medicação com benefícios clínicos durante pelo menos cinco anos, sugerindo uma considerável tolerabilidade ao MTX. (ALARCÓN, TRACY & BLACKBURN, 1989; HANRAHAN, SCRIVENS & RUSSEL, 1989; SANY et al., 1991; WEINBLATT et al., 1992).

Em estudo retrospectivo realizado em pacientes com AR utilizando baixas doses de MTX semanalmente, Mc KENDRY & DALE (1993) observaram a presença de 69,6% de efeitos colaterais que resultaram na suspensão da droga. Provavelmente estes resultados foram conseqüência da falta de uniformidade dos critérios para definição de toxicidade no início da observação, dada a natureza retrospectiva do estudo.

SALAFFI *et al*. (1995) observaram que a porcentagem de pacientes que continuavam a fazer uso do MTX era de 80,3% aos 12 meses, 74,5% aos 24 meses e 70,5% aos 36 meses. Durante o estudo, o MTX precisou ser descontinuado em 15,6% dos casos, sendo a maioria nos 12 primeiros meses do estudo. Estes autores relataram ainda, perda de cabelo transitória em 3 pacientes. Em nosso ensaio, esta alteração foi encontrada em 2 pacientes (10%), sendo provável que a dose utilizada durante nosso trabalho tenha contribuído para maior ocorrência deste efeito colateral.

Nosso estudo mostrou que apesar dos benefícios observados na grande maioria dos pacientes, devemos ter cautela em relação ao uso do MTX em pacientes com LES. Uma cuidadosa avaliação dos pacientes deve ser previamente realizada , destacando-se os antecedentes pessoais de hepatopatias agudas ou crônicas, manifestações gastrintestinais, comprometimento pulmonar e hematológico, além de uma avaliação

laboratorial antes e durante o uso da droga.

O presente trabalho é o primeiro ensaio clínico randômico, duplo cego utilizando o MTX em pacientes com LES com manifestações predominantemente cutâneas e articulares. Não sabemos se a medicação teria ação benéfica em pacientes com LES com manifestações graves, como tem sido referido em alguns relatos de casos. Novos estudos controlados com amostras maiores, tempo prolongado de seguimento e menores doses de MTX são necessários para melhor avaliação dos benefícios do MTX em pacientes lúpicos com diferentes manifestações clínicas.

Nosso estudo permitiu concluir que o metotrexato:

1. Foi capaz de controlar a atividade da doenças em 78% dos pacientes com LES sem manifestações graves.

2. Foi capaz de melhorar significativamente o quadro articular e dermatológico.

3. Reduziu a dose de corticoesteróide necessário para o controle da doença.

4. Em doses de 15 a 20mg/semana, por 6 meses, apresentou efeitos colaterais leves e freqüentes, não necessitando suspensão da droga na maioria dos casos.

Embora o MTX venha sendo utilizado há quase duas décadas com bastante freqüência em doenças reumáticas, particularmente na AR, existem poucas referências na literatura quanto ao seu em LES, não havendo até o momento nenhum estudo, controlado e randômico.

O presente trabalho teve por objetivos avaliar a capacidade do MTX em controlar atividade da doença, reduzir a necessidade de corticoesteróides e estudar a tolerabilidade ao MTX em pacientes com LES.

Participaram do estudo pacientes com LES, segundo critérios classificatórios do CAR, com doença ativa, em uso de prednisona ≤ 0,5 mg/kg/dia sem uso de imunossupressores, aumento recente de corticoesteróides, comprometimento com risco de vida ou perda recente de função renal, e sem contra-indicações ao uso do MTX.

O estudo foi duplo cego, randômico, controlado e comparou a eficácia do MTX à do PL. Entraram para o estudo 41 pacientes, dos quais 37 terminaram seguimento de 6 meses. Trinta e cinco eram do sexo feminino, 19 de cor branca, com idade variando de 16 a 49 anos (média de 31,2 anos). O tempo médio de doença foi de 82,5 meses e variou de seis meses a 201 meses.

Aleatoriamente, 20 pacientes receberam MTX na dose de 15mg/semana para os que pesassem até 50kg e 20mg/semana para os com mais de 50kg de peso corpóreo. Vinte e um pacientes receberam igual número de cápsulas de placebo. A dose de prednisona foi mantida, aumentada ou reduzida a partir de um mês, de acordo com a evolução clínica e laboratorial.

Avaliação clínica e laboratorial foram realizadas a intervalos mensais, ou

a intervalos menores, quando necessário. A dose de prednisona, o escore do SLEDAI e a avaliação da dor articular (escala analógica), hemograma, VHS, urina, creatinina, CH_{50} e anti-DNAn foram anotados a cada visita. Foi considerado melhora clínica quando o escore do SLEDAI, ao final do estudo, foi 50% menor que o inicial com diferença mínima de 3 pontos, e considerado significante quando a dose final de prednisona foi pelo menos 50% menor em relação à inicial, sem haver exacerbação da doença. Os testes de Friedman, Mann-Withney e qui quadrado foram utilizados para a análise estatística, sendo fixado em 0,05 o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

Os grupos foram homogêneos e comparáveis no início do estudo quanto às condições sócio econômicas, sexo, idade, escores do SLEDAI, dose média de prednisona, nota da escala analógica visual de dor e manifestações clínicas.

Dois pacientes do grupo PL foram retirados do estudo por apresentarem piora significativa da doença necessitando internação hospitalar. Duas pacientes do grupo MTX também foram retiradas do estudo por terem apresentado efeitos colaterais e/ou complicações (tuberculose pulmonar em um caso e dispepsia intensa e lesões cutâneas que foram atribuídas ao MTX em outro caso).

Ao final do ensaio observou-se que 16 pacientes do grupo PL e apenas um do grupo MTX apresentavam manifestações articulares ($p<0,001$). A análise dos valores da escala analógica de dor mostrou que os valores do grupo PL foram significantemente maiores do que os do grupo MTX a partir do primeiro mês. Dezesseis pacientes do grupo PL e três do MTX apresentavam lesões cutâneas ao término do trabalho ($p<0,001$). Não houve diferença significante entre os grupos MTX e PL quanto à presença de proteinúria, hematúria, vasculites de polpas digitais e comprometimento

hematológico. Ao final do estudo, quatro pacientes do grupo MTX e onze do PL apresentavam hipocomplementemia (CH_{50} <130U) (p<0,001)

Com relação aos escores do SLEDAI, comparando-se os dois grupos observou-se pelo teste de Mann-Whitney que os valores do SLEDAI do grupo PL foram significantemente maiores do que os do grupo MTX a partir do terceiro mês.

Com relação à dose de prednisona 13 pacientes do grupo MTX e apenas um do grupo PL conseguiram reduzir a dose ao longo do estudo (p < 0,001). O teste de Mann-Whitney mostrou que as médias das doses de prednisona foram significantemente menores no grupo MTX quando comparado ao grupo PL.

Durante o estudo, no grupo MTX foram observados efeitos colaterais em 14/20 pacientes (70%). Doze pacientes apresentaram 60 episódios de efeitos adversos leves, sendo 29 clínicos e 31 laboratoriais. A síndrome dispéptica foi observada em 13,3% dos episódios, e, aumentos da AST e ALT, foram responsáveis, respectivamente, por 16,6% e 13,3% dos episódios de efeitos colaterais. No grupo PL foram observados sintomas gastrintestinais leves em 14,3% dos pacientes.

Nosso trabalho permite concluir que o MTX foi eficaz no controle da atividade cutânea e articular de pacientes com LES e permitiu a redução da dose de prednisona. Na dose de 15 a 20 mg/semanais, por 6 meses apresentou efeitos colaterais leves e freqüentes, não necessitando a suspensão da droga na maioria dos casos.

Although MTX has been used for more than two decades in the treatment of rheumatic diseases, specially rheumatoid arthritis, few references about the use of MTX in SLE patients are found in the literature, none of which is a randomized, controlled clinical trial.

The aim of the present study was to evaluate the ability of MTX to control SLE disease activity and to reduce corticosteroid requirement, as well as to study the side effects of MTX in these patients.

The study was designed as a controlled, double blind, randomized trial to compare the efficacy of MTX and placebo (PL). SLE patients (fulfilling ACR criteria) with active disease, prednisone dose ≤ 0,5 mg/kg/day, no immunossupressive drugs, no recent increase of corticosteroid, and no contraindication to MTX use were randomly allocated to receive MTX or PL. Forty-one patients entered the trial and 37 completed the 6 months of study. Thirty-five were female, 19 white color, and the age ranged from 16 to 49 years old (median of 31.2 y.o). The mean disease duration was 82.5 months, ranging from 6 to 201 months.

Twenty patients received MTX (15 mg/week for patients weighing up to 50 kg and 20 mg/week for patients weighing more than 50 kg). Twenty-one patients received an equivalent number of placebo capsules. The prednisone dose was maintained, increased or reduced after the first month of study, according the clinical and laboratory evaluation.

Clinical and laboratory evaluation was performed monthly or at shorter intervals when necessary. Prednisone dose, SLEDAI score, evaluation of articular pain (analogic scale), hemogram, erythrocyte sedimentation rate, serum creatinin, urinalysis,

total serum complement, and anti-DNA antibodies determination were registered at each evaluation. Clinical improvement was defined by a 50% drop in the final SLEDAI score relative to the initial score, without flare. Relevant reduction of prednisone dose was defined by a minimum 50% decrease in prednisone requirement, without flare. Friedman, Mann-Whitney and Qui-square tests were used for statistical analysis, fixing at 0.05 the level of rejection of null hypothesis.

Both groups were homogeneous and comparable at the beginning of study concerning socio-economic status, age, sex, SLEDAI score, mean prednisone dose, mean pain visual analogic scale, and clinical involvement.

Two patients from PL group dropped out due severe flare of disease. Two patients from MTX group dropped out due to side effects (pulmonary tuberculosis and dyspepsia and cutaneous lesions attributed to MTX).

Thirty-seven patients (18 MTX and 19 PL) concluded the study. At end of study 16 patients from PL group and only one patient from MTX group presented articular complaints ($p<0.001$). Pain analogic scale scores were significantly higher in the PL group than the MTX group from the first month of study on. Sixteen patients in PL group and three patients in MTX presented cutaneous lesions after 6 months of treatment ($p<0.001$). No significant difference was observed between MTX and PL group concerning the presence of proteinuria, hematuria, digital vasculitis, and hematological involvement.

At the end of the study four patients in MTX group and eleven PL group presented hypocomplementemia (CH_{50} <130U) ($p<0.001$).

Friedman variance analysis showed significant decrease in SLEDAI

scores from the first month on in the MTX group, while in PL group the scores of months 0, 1, 5, and 6 were significantly higher than those in months 2, 3, and 4. When both groups were compared by the Mann-Whitney test, SLEDAI scores in PL group were significantly higher than those in MTX group from the third month on.

Thirty patient in MTX group and only one in PL group allowed prednisone dose decrease along the study ($p<0.001$). The Mann-Whitney test showed that the prednisone dose was significantly lower at months 5 and 6 in the MTX group when compared to PL group.

Fourteen patients in the MTX group (70%) presented side effects, two of whom droped out. Twelve patients presented 60 side effects episodes along the study, being 29 clinically evident and 31 only detected by laboratory tests. Dyspeptic syndrome occurred in 13.3% of side effects episodes; AST and ALT elevation were detected in 16.6% and 13.3% of side effect episodes, respectively. In PL group mild gastrointestinal complaints occurred in 14,3% of patients.

Our study allowed to conclude that MTX was efficient in controlling cutaneous and articular activity in patients with SLE and allowed prednisone dose reduction. At doses of 15 to 20 mg/week for 6 months MTX presented frequent but mild side effects, which did not result in drug discontinuation in the majority of patients.

ANEXO I

QUESTIONÁRIO "SLEDAI"

SCORE			
1	sim	não	FEBRE 38ºC, após exclusão de infecção.
4	sim	não	ARTRITE dores articulares e presença de sinais inflamatórios de duas ou mais articulações (inchaço, derrame, sensibilidade).
4	sim	não	MIOSITE fraqueza ou dor de musculatura proximal, associada a elevação de aldolase, alterações eletromiográficas ou biópsia muscular compatível com miosite.
2	sim	não	ERITEMA MALAR novo ou recorrente.
2	sim	não	ALOPÉCIA padrão anormal de perda de cabelo.
2	sim	não	MEMBRANA MUCOSA ulcerações orais e/ou nasais, novas ou recorrentes.
2	sim	não	PLEURISIA dor torácica tipo pleural, com atrito, derrame ou espessamento pleurais.
2	sim	não	PERICARDITE dor "pericárdica" com pelo menos um dos seguintes sinais: atrito, derrame, alterações eletrocardiográficas ou confirmação por ecocardiograma.
8	sim	não	CONVULSÃO de início recente, excluindo-se as causas metabólicas, infecciosas ou devido ao uso de drogas.
8	sim	não	PSICOSE incapacidade para exercer atividades normais, devido a severo distúrbio na percepção de realidade. Inclui: alucinações, incoerência marcante, pensamento ilógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico, excluindo-se outras causas como uremia e uso de drogas.
8	sim	não	SÍNDROME ORGÂNICA CEREBRAL função mental alterada com deterioração da memória ou outras funções intelectuais, incluindo: 1-rebaixamento do nível de consciência com capacidade reduzida para concentrar-se; 2-presença de 2 destes distúrbios de percepção: discurso incoerente, insônia, sonolência diurna, aumentando ou diminuição da atividade psicomotora. Estas manifestações

			devem ser de início recente, oscilando com outras características clínicas (excluindo-se causas metabólicas ou devidas as drogas)
8	sim	não	OLHOS alterações retinianas do LES: corpos citóides, hemorragias retinianas, exsudato seroso ou hemorragia na coróide (não devidas a hipertensão ou drogas).
8	sim	não	NERVOS CRANIANOS neuropatia acometendo nervos cranianos motores ou sensitivos de início recente.
8	sim	não	CEFALÉIA DO LES severa, persistente, podendo ser do tipo "enxaqueca", não responsiva analgésicos narcóticos.
8	sim	não	AVC acidente vascular cerebral, de início recente, excluindo-se arteriosclerose.
8	sim	não	VASCULITE petéquias, ulcerações, gangrena, nódulos digitais sensíveis ou infarto periungueal.
4	sim	não	CILINDRÚRIA hemático-granular ou hemático
4	sim	não	HEMATÚRIA > 5 hemáceas/campo ou 8.000/mm^3, excluindo-se cálculos ou infecções.
4	sim	não	PIÚRIA > 5 leucócitos/campo ou 10.000/mm^3, excluindo-se infecção.
2	sim	não	COMPLEMENTO BAIXO CH_{50}, C_3 ou C_4 diminuídos.
1	sim	não	TROMBOCITOPENIA plaquetas < 100.000/mm^3.
1	sim	não	LEUCOPENIA leucócitos < 3.000/mm^3 (não devidos ao uso de drogas).
2	sim	não	Anti-DNA positivo por IFI com **Crithidia lucilae** (considerar normalidade do título para cada laboratório).

ANEXO II

IDADE, RAÇA, SEXO, TEMPO DE DOENÇA E DOSE DE PREDNISONA EM mg/dia NA ÉPOCA DO INÍCIO DO ESTUDO DO GRUPO MTX

PACIENTES	IDADE	RAÇA	SEXO	TEMPO DE DOENÇA (meses)	PREDNISONA
3	43	NB	FEM	185	15
4	36	B	FEM	120	20
5	30	NB	FEM	84	20
6	33	NB	FEM	60	15
11	33	NB	FEM	77	15
12	19	B	FEM	12	20
15	26	NB	FEM	39	10
16	32	B	FEM	78	20
17	31	B	FEM	120	20
19	32	NB	FEM	50	15
23	22	B	MAS	78	10
24	26	B	FEM	48	20
27	30	NB	FEM	12	10
28	31	B	FEM	125	20
29	34	NB	FEM	156	20
31	50	NB	FEM	48	20
34	40	NB	FEM	96	20
35	30	B	FEM	102	20
37	36	B	FEM	138	20
39	30	NB	MAS	77	20
MÉDIA	32,2			85	17,5

ANEXO III

IDADE, RAÇA, SEXO, TEMPO DE DOENÇA E DOSE DE PREDNISONA EM mg/dia NA ÉPOCA DO INÍCIO DO ESTUDO DO GRUPO PL

PACIENTES	IDADE	RAÇA	SEXO	TEMPO DE DOENÇA (meses)	PREDNISONA
1	28	B	FEM	42	15
2	29	B	FEM	102	20
7	25	B	FEM	108	20
8	46	B	FEM	108	10
9	42	NB	FEM	105	20
10	29	B	FEM	48	20
13	17	NB	FEM	29	10
14	19	B	FEM	12	20
18	31	NB	FEM	105	20
20	23	B	FEM	48	20
21	19	NB	FEM	6	20
22	32	NB	FEM	96	10
25	39	NB	FEM	36	12
26	27	B	FEM	201	20
30	27	B	FEM	8	20
32	39	NB	FEM	156	10
33	37	NB	FEM	120	20
36	28	NB	FEM	36	20
38	37	NB	FEM	77	20
40	28	NB	FEM	60	10
41	34	NB	FEM	185	7
MÉDIA	30,3			80	16,4

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARDEN, L.A.; DE GROOT, E. R. ; FELTKAMP, T.E.W. - Immunology of DNA. **Crithidia luciliae** , a simple substract for the determination of. anti-ds-DNA with the imunofluorescense tecnique. **Ann. N. Y Sci., 254**: 505-515, 1975.

ABUD-MENDOZA, C.; STURBAUM, A.K.; VASQUEZ-COMPEAN, R.; GONZALEZ-AMARO, R. - Methotrexate therapy in childhood systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol., 20**:731-733, 1993.

ABU-SHAKRA, M.; GLADMAN, D.D.; THORNE. J.C.; LONG, J.; GOUGH. J.; FAREWELL, U.T. - Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: Clinical and radiological outcome. **J. Rheumatol., 20**: 639-644. 1995.

ALARCÓN, G.S.; TRACY, I.C.; BLACKBURN, W.D. Jr.; - Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. Toxic Effects as the major factor in limiting long-term treatment. **Arthritis Rheuma., 32**: 671-676, 1989.

ALARCÓN, G.S. - Methotrexate: Its use for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. cap 34 in : William J. Koopman**. Arthritis and Allied Conditions**, 13th edition Philadelphia Williams & Wilkens, 1996 679 - 698

ANDERSEN, P.A.; WEST, S.G.; O'DELL, J.R.; VIA, S.S.; CLAPOOL, R.G.; KOTZEN, B.L. - Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunological effect in a randomized double blind study. **Ann. Intern. Med**., **103:** 489-496, 1985.

ARFI, S.; NUMERIC, P.; GROLLIER, L.; PANELATTI, G.; JEAN-BAPTISTE, G. - Traitement du lupus érythémateux systemique corticodépendant par le methotrexate à faibles doses. **Rev. Méd. Interne**., **16**: 885-890, 1995.

ARNETT, F.C. - Genetic aspects of Human Lupus. **Clin. Immunol. Immunopathol**., **63**: 64-6 , 1992.

ARNETT, F.C. - The genetic of human lupus. cap 6 in: Daniel. J.Wallace & Bevra Hannahs Hahn. **Dubois' Lupus Erithematosus**. Fifth edition Baltimore Williams & Wilkins, 1997. p.77-117.

ASAKO, H.; WOLF, R.E.; GRANGER, D.N.; - Leukocyte adherence in rat mesenteric venules: Effects of adenosine and methotrexate. **Gastroenterol., 104**: 31-37, 1993.

ASSAD, R.L. - **Comportamento dos anticorpos antinucleares em doenças difusas do tecido conjuntivo**. São Paulo, 1984.[Tese - Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

AWADHI, A.; DALE, P., Mc KENDRY, R.J.R. - Pancytopenia associated with low dose methotrexate therapy. A regional survey. **J. Rheumatol., 20**: 1121-1125, 1993.

BANNWARTH, B.; LABAT, L.; MORIDE, Y.; SCHAEUBEKE, T.; - An up date**. Drugs**., **47**: 25-50, 1994.

BARRERA, P.; BOERBOOMS, A.M.; DEMACKER, P.N.; VAN DE PUTTE, L.B.; GALLATI, H.; VAN DER MEER, J.W. - Circulating concentration and productiuon of cytokines and soluble receptors in rheumatoid arthritis patients: Effects of a single dose methotrexate. **Br. J. Rheum**., **33**: 1017-1024, 1994.

BENEDEK, GT - Historical background of discoid and systemic lupus erithematosus. cap 1 in: Daniel J. Wallace & Beura Hannahs Hahn. **Dubois' Lupus Erithematosus**. Fifth edition Baltimore Williams & Wilkins, 1997. p.3-16.

BLACKBURN, W.D.Jr.; ALARCÓN, G,S, - Impotence in three rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. **Arthritis Rheum., 32**: 1341-1342, 1989.

BLACKBURN, W.D.Jr.; ALARCÓN, G.S. - Toxic response to topical fluorouracil in two rheumatoid arthritis patients receiving low-dose weekly methotrexate . **Arthritis Rheum**., **33**: 303-304, 1990. (letter)

BLACK, R.L.; O,BRIEN, W.M.; VAN SCOTT, E.J.; AVERBAC, R.; ELISEN, A.Z.; BUNIM, J.J.; Methotrexate therapy in psoriatic arthritis. **J.A.M.A., 189**: 743-748, 1964.

BOERBOOMS, A.M.Th.; KERSTENS, P.J.S.M.; VAN LOENHOUT, J.W.A.; MULDER, J.; VAN DE PUTTE, L.B.A. - Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. **Sem. Arthritis Rheum. 24**: 411-421, 1995.

BOMBARDIER, C.; GLADMAN, D.D.; UROWITZ, M.B.; CARON. D.; CHANG, C.H.; and THE COMMITTEE ON PROGNOSIS STUDIES IN SLE. - Devivation of the SLEDAI : A disease activity index for lupus patients. **Arthritis Rheum., 35**: 630-640, 1992

BOTTA, M.M.G. - **Perfil de uma população com lúpus eritematoso sistêmico**. São Paulo,1993. [Tese - Mestrado - Escola Paulista de Medicina]

CANNON, G.W. & WARD, j.r. - Cytotoxic Drugs and Combination Drug Therapy, Cap.36 in: Daniel J. Mc. Carty & William j. Koopman. **Arthritis and Allied Conditions**. Twelft Edition Philadelphia Lea & Febiger, 1993. p.645-661.

CARROLL, G.J.; THOMAS, RANJENY.; PHATOUROS, C.C.; ATCHISON, M.H.; LESLIE, A.L.; COOK, N.J.; D'SOUZA, I. - Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. **J. Rheumatol**. **21:** 51-54,1994.

CARSON, C.W.; CANNON, G.W.; EGGER, M.J. WARD, J.R.; CLEGG, D.O. - Pulmonary Disease During the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. **Sem. Arthritis Rheum., 16**: 186-195, 1987.

CASSERLY, C.M.; STRANGE, K.C.; CHREN, M.M. - Severe megaloglastic anemia in a patient receiving low-dose methotrexate for psoriasis. **J. Am . Acad. Dermatol., 29**: 477-480.1993.

CERVERA, R.; KHAMASHTA, A.; FONT, J. and members of the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus - Systemic Lupus Erythematosus. Clinical and Immunologic Patterns of Diseases: Expression in a Cohort of 1000 patiens. **Medicin**e., **72**: 113-124, 1993.

CHAHADE, W.H.; SATO. E.I.; MOURA jr., J. E.; COSTALLAT, L.T.L.; ANDRADE, L.E.C. - Occasional Series: lupus around the world systemic lupus erythematosus in São Paulo/Brasil: a clinical and laboratory overview. **Lupus. 4**: 100 - 103, 1995.

CHRISTOPHIDES, N.; LOVIS,W.J.; LUCAS, I.; MONN,W.; VOGDA, F. - Renal clearence of methotrexate in man during high dose oral and intravenous infusion therapy . **Cancer Chemother. Pharmacol**., **6** : 59-64, 1981.

COSTALLAT, L.T.L. - **Contribuição ao estudo do LES. Análise clínica e laboratorial de 272 casos (1973-1992).** Campinas, 1992. [Tese - Livre docência - Faculdade de Ciências médicas de Campinas].

CRILLY, A.; McINNESS, A.G.; WATSON, J.; CAPELL, H.A.; MADHOK, R.- Interleukin-6 and soluble IL-2 receptor levels in patients with rheumatoid arthritis treated with low dose oral methotrexate.. **J. Rheumatol 22**: 224-226, 1995.

CROW, M.K.; & CHRISTIAN.C.L. - Etiologic hypothesis for Systemic Lupus Erythematosus. cap. 3 in : Robert G. Lahita. **Systemic Lupus Erythematosus.** Secound edition New York Churchill Livingstone, 1992. p.51-64.

DAHL, M.G.C.; GREGORY, M.M.; SCHEUER, P.J. - Methotrexate hepatotoxicity in psoriasis - comparison of different dose regimens. **Br. Med. J**., **1**: 654-656, 1972.

DAVIDSON, J.R.; GRAZIANO, F.M.; ROTHENBERG, R.J. - Methotrexate therapy for severe Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Rheum., 30**: 1195-1196, 1987.

DEL PAINE, D.W.; LEEK, J.C.; ROBBINC, D.L. - Gynecomastia associated with low dose methotrexate therapy. **Arthritis Rheum., 26**: 691-692. 1983.

DONADIO, J.V. & GLASSOCK, R.J. - Immunossupressive drug therapy in lupus nephitis**. Am. J. Kidney Dis., 21**: 239-250, 1993.

DUBOIS, E.L. - Management of discoid and systemic lupus erythematosus : a review of the current status of discoid and systemic lupus erythematosus and their variants. in : Dubois E.L. ed. **Systemic Lupus Erythematosus**. Los Angeles : University of Southern California Press, 1974 . p.537-612.

ELKON, K.B.; - Autoantibodies in Systemic Lupus Erithematosus. cap.4 in: John H. Klippel & Paul A. Dieppe. **Rheumatology**, first edition London Mosby 1994 6, 4.1 - 4.10.

FARBER, S.; DIAMOND. L. K; MERCER, R.D. - Temporary remission in Acute Leukemia in Children produced by folic antagonist 4 - aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). **N. Engl. J. Med., 238**: 787-793, 1948.

FARGER, G.A.; FURSHNER, J.G. & O,QUINN, S.E. - Reiter's Syndrome treatment with Methotrexate. **J.A.M.A., 200**: 171-174, 1967.

FERRAZ, M.B.; QUARESMA, M.R.; AQUINO, L.R.L.; ATRA, E.; TUGWELL, P.; GOLDSMITH, C.M. - Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol**., **17**: 1022-1024, 1990.

FINK, S.D. & KREMER, J.M. - Successful treatment of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus with methotrexate. **J. Rheumatol., 22**: 967-969, 1994.

FREEMAN-NARROD, M.; GERSTLY, B.J.; ENGSTROM, P.F.;BORNSTEIN, Y.S. - Comparison of serum concentrations of Methotrexate after various routes of admistration. **Cancer., 36**: 1619-1624, 1975.

FRIOU, G.J. - Clinical application of lupus serum nucleoprotein reaction using fluorescent antibody tecnique. **J. Clin. Invest., 36**: 890, 1957.

FRONEK, Z.; TIMMERMEN, L.A.; ALPER, A.C.; HAHN, H.B.; KALUNIAN, K.; PETERLIN, B.M.; MC DIVITT, H.O. - Major histocompatibility complex genes and susceptibility to Sistemic Lupus Erythematosus. **Arthritis Rheum**., **33**: 1542-1551, 1990.

GALARZA, D.; ESQUIVEL, J.; VILLARREAL, M.; LA GARZA, N.; GARZA, M. - Methotreaxate in lupus nephritis : an uncontrolled study, preliminary results. **Arthritis Rheum**., **34** (suppl) : S187, 1992.

GIORDANO, N.; GENNARI, C, & SENESI, M. - Atypical methotrexate dermatitis in a patient with rheumatoid arthritis. **Clin. Exp. Rheumatol., 14**: 450, 1996

GISPEN, J.G.; ALARCÓN, G.S.; JOHNSON, J.J.; ACTON, R.T.; BARGER, B.O.; KOOPMAN, W.J. - Toxicity to methotrexate in Rheumatoid Arthritis, **J. Rheumtol., 14**: 74-79. 1987.

GLADMAN, D.D. & UROWITZ, M.B. - Systemic Lupus Erythematosus: Clinical features. cap. 2 in : Jonhn H. Klippel & Paul A. Dieppe. **Rheumatology** first edition London Mosby 1994. 6, 2.1 - 3.12.

GROFF, G.D.; SHENBERGER,; WILKE, W.S.; TALOR, T.H. - Low dose oral methotrexate in Rheumatoid Arthritis. **Sem. Arthritis Rheum.,12**: 33-347. 1983.

GUBNER, R.; AUGUST, S.; GINSBERG, V. - Therapeutic supression of tissue reactivity. ll, effect of aminopterin in Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. **Am. J. Med. Sci., 221**:176-182. 1951.

GUTIERREZ-UREÑA, N.; MOLINA, J.F.; GARCIA, C.O.- Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**. **39**: 272-276, 1996.

HANRAHAN, P.S.; SCRIVENS, G.A.; RUSSEL, A.S. - Prospactive long term follow-up of methotrexate therapy in Rheumatoid Arthritis: Toxicity, efficacy and radiological progession. **Br. J. Rheumatol**., **28**: 147-153. 1989.

HANSSEL, A. & DAWES P. - Serious problems with Methotrexate?. **Br. J. Rhuematol**., **33:** 1001. 1994. (editorial).

HAWKER, G.; GABRIEL, S.; BOMBARDIER, C.; GOLDSMITH, C.; CARON, D.; GLADMAN, D. - A reliability study of SLEDAI: a disease activity index for systemic lupus erythematosus . **J. Rheumatol., 20**: 657-660, 1993.

HINE, R.J.; EVERSON, M.P.; HARDIN, J.M.- Methotrexate therapy in Rheumatoid Arthritis patients diminishes lectin-induced mononuclear cell proliferation. **Rheumatol. Int**., **10**: 165-169. 1990.

HOCHBERG, M.C. - Epidemiology of systemic lupus erythematos cap 6 in: Robert G. Lahita **Systemic Lupus Erythematosus** Second edition New York Churchill Livingstone 1992, p.103-117.

HOCHBERG, M.C. - The epidemiologic of systemic lupus erythematosus. cap 4 Daniel J.Wallace, Bevra Hannahs Hahn **Dubois' Lupus Erythematosus** Fourth edition Philadelphia Lea & Febiger 1993, p-49-57.

HOCHBERG, M.C.; PERLMUTTER, D.L.; MEDSGER, T.A.; STEEN, V.; WEISMAN, M.H.; WHITE, B.;WIGLEY,F.M. - Prevalence of self-reported physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the USA. **Lupus., 4**: 454-456, 1995.

HOFFMAN, G.S.; LEAVITT, R.Y.; KERR, G.S.; ROTTEM, M.; SNELLER, M.C.; FAUCI, A.S. - Treatment of glucocorticoid-resistant of relapsing takayasu arteritis with methotrexate.. **Arthritis Rheum 37**: 578-582, 1994.

HOLLANDER, M. & WOLFE, D.A. - **Methods Nonparametric statistical**. John Wiley & Sons. New York. 1973 503p.

HUSKISSON, E.C. - Visual analogue scales. in: R. Melzack (Ed). **Pain Mesasurement and Assessment**, Raven Press, New York, 1983. p.33-37.

JACOBS, S.A.; STOLLER, R.G.; CHABNER, B.A.; JOHNS, D.G. - Hydroxymethotrexate as a urinary metabolite in human subjects and rhesus monkeys receiving high dose methotrexate. **J. Clin. Invest**., **57**: 534-538, 1976.

JOHNSTON, C.A.; RUSSEL, A.S.; KOVITHAVONGS Th.; DASGUPTA, M. - Measures of immunologic and inflammatory responses in vitro in rheumatic arthritis treated with methotrexate. **J. Rheumatol**., **13:**294-296, 1986.

KAMEM, B.A.; NYLEN, P.A.;CAMITTA, B.M.; BERTINO, J.R. - Methotrexate accumulation and folate depletion in cells as possible mechanism of chronic toxicity to the drug. **Br. J. Haematol., 49**: 355-360, 1981.

KERKHOF, VAN DE, P.C.M.; BAUER, F. W.; MAASSEN-DE-GROOD, R.M. - Methotrexate inhibits the leukotriene b4 induced intra-epidermal accumulation of polymorphonuclear leukocytes, **Br. J. Dermatol**.,**113**: 251-255, 1985.

KREMER, J. M.; GALIVAN, J.; STRECKFUSS, A.; KAMEN, B. - Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients. **Arthritis Rheum**., **29**: 832-835, 1986.

KREMER, J.M.; & LEE J.R. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long term therapy for rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**., **29:** 822-831, 1986.

KREMER, J.M. & LEE, J.K. - A long term prospective study of the use of methotrexate in rheumat. arthritis. **Arthritis Rheum**., **31**: 577-584, 1988.

KREMER, J M.; ALARCÓN, G.S.; LIGHTFOOT, jr., R.W.; WILLKENS, R.F.; FURST, D.E.; WILLIAMS, P.B.D.; WEINBLATT, M.E. - Methotrexate for rheumatoid Arthritis suggested guidelines for monitoring liver toxicity:**Arthritis Rheum.,37**: 316-328, 1994.

LAHITA, R.G. Introduction: Robert G. Lahita. **Systemic Lupus Erythematosus** second edition, New York Churchill Livingstone, 1992,

LAHITA,R.G. - The importance of strogens in Systemic Lupus Erythematosus. **Clin. Immunol. Immunopathol**., **63**: 17-18, 1992.

LEMENSE, G.P.; SAHN, S.A. - Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. **Am. J. Respir. Crit. Care Med**., **150**: 258-260, 1994.

LEONARD, P.A.; CLEGG, D.O.; CARSON, C.C.; CANNON, G.W.; EGGER, M.J.; WARD, J.R.. - Low dose pulse methotrexate in Rheumatoid Arthritis: An 8 year experience with hepatotoxicity. **Clin. Rheumatol**., **6:** 35-39, 1987.

LETRENDRE, P.W.; DE JONG, D.J.; MILLER, D.R. - The use of methotrexate in Rheumatoid Arthritis. **Drug Intell. Clin. Pharm., 19:** 349-358, 1985.

LIANG M.H.; SOCHER, S.A.; ROBERTS, W.N.; ESDAILE , J.M. - Measurement of systemic lupus erythematosus: Activity in clinical research. **Arthritis Rheum**., **31**: 817-825, 1988.

LIANG, M.H.; SOCHER, S.A.; LARSON, M.G.; SCHUR, P.H. - Reliability and validadity of six systems for the clinical assesment of disease activity in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**., **32**: 1107-1118, 1989.

LINKER-ISRAELI, M. - Cytokine abnormalities in human lupus. **Clin. Immunol. Immunopathol., 63**: 10-12, 1992.

LOETSCHER, P.; DEWALD, B,; BAGGIOLINI,M.; SEITZ, M. - Monocyte chemoattractant protein 1 and interleukin 8 production by rheumatoid synoviocytes. Effects of anti-rheumatic drugs. **Cytokine. 6:** 162-170, 1994.

MacKINNON, S.K.; STARKEBAUM, G.; WILLKENS, R.F. - Pancytopenia associated with low- dose pulse methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. **Sem. Arthritis Rheum.,15**: 119-126. 1985.

McKENDRY, R.J.R. & DALE, PAULA. - Adverse effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. **J. Rheumtol. 20**: 1850-1856, 1993.

MEINÃO, I.M. - **Estudo clínico, randômico e duplo cego do uso de difosfato de cloroquina em pacientes com lupus eritematoso sistêmico.** São Paulo, 1995. [Tese - Mestrado -Escola Paulista de Medicina].

METZGER, A.L.; BOHEN, A.; GOLDBERG, L.S.; BLUESTONE, R.; PEARSON, C.M. - Polymiositis and dermatomyositis: Combined methotrexate and corticosteroid therapy. **Ann. Intern. Me**d., **81**: 182-189, 1974.

MIESCHER, P.A & RIETHMULLER, D. - Diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. **Semin. Hematol., 2**: 1-28, 1965.

MORGAN, S.L.; BAGOTT, J.E.; ALTZ-SMITH, M. - Folate status of rheumatoid arthritis patients receiving long term, low dose methotrexate therapy. **Arthritis Rheum., 30**: 1348-1356, 1987.

MORGAN, S.L.; BAGGOT,J.E.; VAUGHN, W.H.; AUSTIN, J.S.;VEITCH, T.A.; LEE, J.Y.; KOOPMAN, W.J.; KRUMDIECK, C.L.; ALARCÓN, G.S. - Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. **Ann. Intern. Med**. **121**: 833-841, 1994.

NAIDS, S.J. - Acute parvovirus B19- Induced pancytopenia in the setting of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum., 38**: 1023, 1995.

NEEDS, C.J. & BROOKS, P.M. - Antirheumatic medication during lactation. **Br. J. Rheumatol. 24**: 291-297, 1985.

NEIMAN, R.A. & FYE, K. - Methotrexate induced false photosensitivity reaction. **J. Rheumatol., 12**: 334-335, 1985.

NESBIT, M.; KRIVIT, W.; HEYN, R.; SHARP, H. - Acute and chronic effects of methotrexate on hepatic, pulmonar and skeletal systems. **Cance**r., **37**: 1048-1054, 1976.

NESHER, G.; SONNENBLICK, M. - Steroid-sparing medications in temporal arterits- Report of three cases and review of 174 reported patients. **Clin. Rheumatol**., **13**: 289-292, 1994.

O' BRIEN, W.M.; VAN SCOTT, E.J.; BLACK, R.L.; EISEN, A.Z.; BUNIM, J.J.; - Clinical trial of amethopterin in psoriatic and rheumatoid arthritis. - **American Rheum. Association**. **12**: 312, 1962.

OLSEN, N.J.; CALLAHAN, L.F.; PINCUS, T. - Immunologic studies of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexare. **Arthritis Rheum., 30**: 481-488, 1987.

OLSEN, N.J.; MURRAY.; L.M. - Antiproliferative effects of methotrexate on peripheral blood mononuclear cells. **Arthritis Rheum., 32**: 378-385, 1989

OLSEN, E.A. - The pharmacology of methotrexate. **J. Am. Acad. Dermatol. 25**: 306-318, 1991.

OSTENSEN, M. - Treatment with immunossuppressive and disease modifying drugs during pregnancy and lactation. **Am. J. Reprod. Immunol., 28**: 148-152, 1992.

OUCHTERLONY, O. - Diffusion- M- gel methods for immunological analysis progr **Allergy., 5**: 1, 1958. (abstract).

PETRI, M.;GENOVESSE, M.; ENGLE,E.; HOCHBERG, M. - Definition, incidence and clinical description of flare in systemic lupus erytematosus. **Arthritis Rheum**., **34**: 937-944, 1991

PETRI, M.; HELLMAN, D.; HOCHBERG, M. - Validity and reliability of lupus activitis measures in the routine clinic setting. **J. Rheumatol., 19**: 53-62, 1992.

POLLISSON, R.P.; DOOLEY, M.A.; DAWSON., D.V.;PISETSKY, D.S. - Interleukin-2 receptor levels in the sera of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. **Arthritis Rheum., 37**: 50-56, 1994.

PHELAN, M.J.; RILEY, P.L.; LYNCH, M.P. - Methotrexate associated peyronie,s disease in the treatment of rheumatoid arthritis. **Br. J. Rheumatol., 31**: 425-426, 1992.

PISTINER, M.; WALLACE, D.J.; NESSIM, S.; METZGER, A.L.; KLINENBERG, J.R. - Lupus ytematosus in the 1980s : A susvey of 570 patients. **Sem. Arthritis Rheum., 21**: 55-64,1991

ROBINSON, J.K.; BAUGHMAN, R.D.; AUERBACH, R.; CIMIS, R.J. - Methotrexate hepatotocixity in psoriasis. Consideration of liver biopsies at regular intervals**. Arch**. **Dermatol. 116**: 413-415.

RODENHIUS, S.J.; KREMER.; J.M.; BERTINO, J.R. - Increase of dihydrofolate redutase in peripheral blood lymphocytes of rheumatoid arthritis patients treated with low dose oral methotrexate. **Arthritis Rheum., 30**: 369-374, 1987.

ROTHENBERG, R.J.; GRAZIANO, F.M.; GRANSONE, J.T.; GOLDENBERG, J.W.; BJARNASON, D.F.; FINESILVER,R.G. - The use of methotrexate in steroid-resistent systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**., **31**: 612-615. 1988.

ROTHEFIELD, N.F. - General consideration in the treatment of systemis lupus erythematosus. **Mayo Clin. Proc**. **66:** 449-696, 1969.

ROTHERFIELD, N.F. - Systemic lupus erythematosus: clinical aspects and treatment. cap. 37 in : Daniel J. Mc Carty & Willian J. Koopman. **Arthritis and Allied Conditions** twelfth edition Philadelphia Lea & Febiger ,1993 1155-1177.

SALAFFI, F.; CAROTTI,M.; SARINI, A.; CERVINI, C.- -A prospective study of the long term efficacy and toxicity of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. **Clin.Exp. Rheumat., 13**: 23-28, 1995.

SANGA, N.M.S.; GABRIEL, JR. A.; ROIZENBLATT, S.; DE MARTINO, M.C.; KEUSSEY, S.P.; ASSAD, R.L. LESSER, P.G.; ATRA, E. - Determinação do complemento por imunohemólise radial in Congresso Brasileiro de Patologia Clínica. São Paulo, 1987. Anais

SANY, J. ANAYA J.M.; LUSSIEZ, V.; COURET, M.; COMBE,; DAURES, J.P. - Tratment of rheumatoid arthritis with methotrexate: Aprospective open long-term study of 191 cases. **J. Rheumatol., 18**: 1323-1327, 1991.

SATO,E.I. - **Lupus eritematoso sistêmico: Estudo familiar** São Paulo 1986. [Tese - Doutorado - Escola Paulista de Medicina].

SATO,E.I.; NATOUR, J,; MARTINELLI, V.P.L.; ASSIS, L.S.S.; FARÃO, S.R.; MEDEIROS, E.L.; ATRA, E. - Seguimento clínico e laboratorial de 132 pacientes com lupus eritematoso sistemico**. Rev. Bras. Reumat., 31**: 57-62, 1991a.

SATO, E.I.; FERRAZ, MB; LOURENZI, V.P.M; NATOUR, J.; IKEDO, F.; ATRA, E. - Estudo da reprodutibilidade do índice de atividade do lúpus eritematoso sistêmico . **Rev.Bras.Reumatol., 31**: 133-136, 1991b.

SATO, E.I. - Lupus Eritematoso Sistêmico: Aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos de 201 pacientes. São Paulo, 1994. Tese de livre docência apresentada à Escola Paulista de Medicina.

SCHNABEL, ARMIN.; BURCHARDI, CHRISTIAN & GROSS, WOLFGANG. - Major infection during methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. **Sem. Arthritis Rheum. 25**: 357-359, 1996.

SCHORNAGEL, J.H.; McVIE, J.G. - The clinical pharmacology of methotrexate. **Cancer Treatm. Rev., 10**: 53-75, 1983.

SCHUR, P.H. - Genetics of systemic lupus erythematosus. **Lupus., 4** : 425-437, 1995.

SEARLES, G. & McKENDRY, R.J.R. - Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. Potencial risk factors. Four case reports and a review of the literature. **J**.**Rheumatol**., **14:** 1164-1171, 1987.

SEGAL, R.; MOZES, E.; YARON, M.; TARTAKOVSKY, B. - The effects of methotrexate on the production and activity of interleukin-1. **Arthritis Rheum**., **32**: 370-377, 1989.

SESSO, R.; MONTEIRO, M.; SATO, E.I.; KIRSZTAJAN, G.; SILVA, L.; AZJEN, H. - A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis**. Lupus., 32** : 107- 112, 1993.

SIEGEL, - **Estadística no paramétrica** Ed Trillas México, 1975 . 346

SLÖRDAL, L.; SAGER, G.; AARBAKKE, J. - Pharmacokinetic interaction with methotrexate: Is 7-Hydroxymethotrexate the culprit? **Lancet**, **12:** 591-592, 1988.

SPERLING, R.I.; BENINCASO, A.I.; ANDERSON, R.J.; COBLYN, J.S.; AUSTEN, K.F.; WEIBLATT, M.E.. - Acute and chronic supression of leukotriene B4 synthesis ex vivo in neutrophils from patients with rheumatoid arthritis beginning treatment with methotrexate**. Arthritis Rheum., 35**: 376-383, 1992.

St.CLAIR, E.W.; RICE, J.R.; SNYDERMAN, R. - Pneumonitis complicating low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. **Arch. Intern. Med., 145**: 2034-2038, 1985.

STENGER, A.A.M.E.; OUTMAN, P.M.; BRUYN, G.A.W.; EGGINK, H.F.; PASMA, H.R. - Pneumocystis carinii pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis.**Scand. J. Rheumatol. 20**: 51-53,1994.

STEINBERG, A.D. & STEIBERG, S.C. - Long-term preservation of renal function in patients with Lupus Nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. **Arthritis Rheum**., **34** : 945-949, 1991.

STEIBERG, A.D. - Concepts of pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Clin**. **Immunol. Immunopathol., 63**: 19-22, 1992.

SUAREZ, C.R.; PICKETT, W.C.; BELL, D.H.; McCLINTOCK, D.K.; ORONSKY, A.L.; KERWAR, S.S. - Effect on low dose methotrexate on neutrophil chemotaxis induced by leukotriene B4 and complement C5a. **J. Rheumatol. 14**: 9-11, 1987.

SWANSON, M.A & SCHWARTZ, R.S. - Immmunosuppressive therapy : The relation between clinical response and immunologic compentence. **N. Engl. Med**., **277**: 163-197, 1967.

TAN, E.M.; COHEN, A.S.; FRIES, J,F.; MASI, A.T.; MAC SHAME, D.J.; ROTHERFIELD, N.F.; SCHALLER, J.G.; TALL, N.; WENCHERTER, R.J. - The 1982 revised criteria for the classification for SLE. **Arthrithis Rheum**., **25:** 1271-1277, 1982

TERESA, S.G.; VICTORIO-NAVARRA, E.E.R.; ARROYO, C. G.; TORRALBA, T.P. - Tuberculosis among filipino patients with systemic lupus erthematosus. **Sem**. **Arthritis Rheum 26**: 628-634, 1996.

THE CANADINA HYDROXYCHLOROQUINE STUDY GROUP. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erhythematosus. **N. Engl. J. Med., 324** : 150-154, 1991.

THEOFILOPOULOS, A.N. - Murine models of lupus, cap. 7 in : Robert G. Lahita, **Systemic Lupus Erhythematosus** secound edition Churchil Livingstone, New York, 1992. p.21-194.

TSAO, B.P; CANTORT, R.M.; KALUNIAN, K.C.; CHEN, C.J.; SINGH, R.; WALLACE, D.J.; KITRIDOU, RC.; CHEN, S.L.; SHEN, N.; SONG, Y.W; ISENBERG, D.A.; YU, C.L.; HAHN, B.H.; ROTTER, J.I. - Evidence for linkage of a candidate chromosome 1 region to human systemic lupus erythematosus. **J. Clin. Invest., 99**: 725-731, 1997.

TSOKOS, G.C. - Symposium-in-writing: pathogenesis of human systemic lupus erythematosus. **Clin. Immunol. Immunopathol., 63**: 18, 1992 (abstracts).

TUGWELL, p,; BENNETT, K.; GENT, M. - Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications. Efficcy and safety. **Ann. Intern. Med., 107**: 358-366, 1987.

VAN DEN HOOGEN, F.H.J.; BOERBOOMS, A. M.T.; SWAAK, A.J.G.; RASKER, J.J; VAN LIER, H.J.J; VAN DE PUTTE, L.B.A. - Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by 24 week observational trial. **Br. J. Rheumat**., **35**: 364-372, 1996.

VICTORIO-NAVARRA,S.T.G.; DY, E.E.R.; ARROYO, C.G.; TORRAL, T.P. - Tuberculosis among Filipino patients with systemic lupus erythematosus. **Sem. Arthritis Rheum., 26** : 628-634, 1996.

WALLACE, D.J. - The clinical presentation of SLE cap 33 in: Daniel J. Wallace & Bevra Hannahs Hahn. **Dubois' Lupus Erythematosus** fourth edition Philadelphia Lea & Febiger, 1993. p. 317-321.

WALLACE, D.J. & METZGER, A.L. - Systemic lupus erythematosus: clinical aspects an treatment cap 69 in: William J. Koopman. **Arthritis and Allied Conditions**, 13th edition Philadelphia Williams & Wilkens, 1996. p.1319-1345.

WALZ LeBLANC, B.A.E.; DAGENAIS, P.; UROWITZ, M.B; GLADMAN, D.D. - Methotrexate in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol., 21**:836-838, 1994.

WASCHER, T.C.; HERMAN, J.; BREZINSCHEK, R. - Serum levels of interleukin-6 and tumour-necrosis-factor-alpha are not correlated to disease activity in patients with rheumatoid arthritis after treatment. **Eur. J. Clin. Invest., 24**: 73-75,1994.

WEINBLATT, M.E; COBLYN, J.S.; FOX, D.A. - Efficacy of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis**. N. Engl. J. Med., 312**: 818-822, 1985.

WEINBLATT, M.E. - Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthrits. **J. Rheumatol., 12**: 35-39,1985.

WEINBLATT, M.E; WEISSMAN, B.N.; HOLDSWORTH, D.E.; FRASER, P.A.; MAIER, A.L.; FALCHUK, K.R.; COBLYN, J.D. - Long-term prospective study of methotrexate in the treatmentof rheumatoid arthritis, 84-months update. **Arthritis Rheum.**, **35**: 129-137, 1992.

WEISNTEIN, G.D. & FROST, P. - Methotrexate for psoariasis. A new therapeutic schedule. **Arc. Dermatol., 103**: 33-38, 1971.

WERNICK, R. & SMITH, D.L. - Central nervous system toxicity associated with weekly low-dose methotrexate treatment. **Arthritis Rheum., 32**: 770-775, 1989.

WILDER, R.L.- Corticosteroids cap. 37 in: William J. Koopman. **Arthritis and Allied Conditions**, 13th edition Philadelphia Williams & Wilkens, 1996. p.1319-1345.

WILKE, W.S.; KRALL, R.J; SCHEETZ, T.B; DANAO, T.; MAZANEC, D.J.; SEGAL, A.M.;CLOUGH, J.D. - Methotrexate for systemic lupus erythematosus : a retrospective analysis of 17 unselected cases. **Clin. Exp. Rheumatol., 9**: 581-587, 1991.

WILSON, K. & ABELES, M. - A 2 year, open ended trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.,21**: 1674-1677, 1994.

WINCHESTER, R.J.- Systemic lupus erythematosus: pathogenesis cap.71 in: William J. Koopman. **Arthritis and Allied Conditions**, 13th edition Philadelphia Willims & Wilkens, 1996 1361- 1391.

WISE, C.M; VUYYURU, S. & ROBERTS, W.N - Methotrexate in nonrenal lupus and undifferentiated conective tissue disease - a review of 36 patients. **J. Rheumatol., 23:**1005-1010, 1996.

WORTHLEY, S.G. & McNEIL, J.D. -Leukoencephalopathy in a patient taking low dose oral methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.,22**: 335-337, 1995.

WORRAL, J.G.; SNAITH M.L.; BATCHELOR, J.R. & ISENBERG, D.A.. SLE: A rheumatological view. Analysis of clinical features, serology, and immunogenetics of 100 SLE patients during long-term follow-up**. Q. J. Med. 74** : 319-30, 1990.

NORMAS ADOTADAS

DeCS - Descritos em Ciência da Saúde. São Paulo, Bireme, 1992. 1111p.

GOLDENBERG, S.; AZEVEDO, J.L.M.C.; POBLACIÓN, D.A.; FINO, T.P.M. - Referência Bibliográficas: manual adotado pelo Curso de Pós-Graduação em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental da Escola Paulista de Medicina. São Paulo, Brasiliana, 1990. 40p.

GOLDENBERG, S. - Normas. Acta Cir. Bras., 8(supl.1) 1-24, 1993.

INTERNACIONAL ANATOMICAL NOMENCLATURE COMMITTEE - Nomina histologia. 2. ed. New York, Ithaca, 1983. 60p.

INTERNACIONAL ANATOMICAL NOMENCLATURE COMMITTEE - Nomina Anatomica. 5. ed. Rio de Janeiro, Medsi, 1987. 40p.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON VETERINARY GROSS ANATOMICAL NOMENCLATURE - Nomina anatomica veterinaria. 3. ed. New York, Ithaca, 1983, 216p.

INTERNATIONAL SERIAL DATA SYSTEM (ISDS) & INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION - Liste d'abréviations de mots des titres de publications on série: conforme a ISSO 4 - / List of serial title word abreviations in accordance with ISSO 4 - 1984. Paris, ISDS/ISSO, 1985. 215p.

ÍNDICE

1 - INTRODUÇÃO 1

2 - OBJETIVOS 22

3 - CAUSUÍSTICA E MÉTODOS. 23

4 - RESULTADOS 31

5 - DISCUSSÃO. 55

6 - CONCLUSÕES 68

7 - RESUMO 69

8 - ABSTRACT. 72

9 - ANEXOS 75

10 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 79

11 - NORMAS ADOTADAS 99