

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
SISTEMA DE BIBLIOTECAS DA UNICAMP
REPOSITÓRIO DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA E INTELLECTUAL DA UNICAMP

Versão do arquivo anexado / Version of attached file:

Versão do Editor / Published Version

Mais informações no site da editora / Further information on publisher's website:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042009000400003

DOI: 10.1590/S0482-50042009000400003

Direitos autorais / Publisher's copyright statement:

©2009 by Sociedade Brasileira de Reumatologia. All rights reserved.

DIRETORIA DE TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO

Cidade Universitária Zeferino Vaz Barão Geraldo

CEP 13083-970 – Campinas SP

Fone: (19) 3521-6493

<http://www.repositorio.unicamp.br>

Recomendações nacionais baseadas em evidências científicas e opiniões dos especialistas sobre o uso do metotrexato nas doenças reumáticas, especialmente na artrite reumatoide. Resultados da iniciativa 3E do Brasil

Ivânio Alves Pereira^{1*}, Boris Afonso Cruz^{2**}, Ricardo Machado Xavier^{3*}, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro^{4*}, David Cesar Tilton^{5*}, Rina Dalva Neubarth Giorgi^{6*}, Francisco Airtton Castro da Rocha^{7*}, Ieda Maria Magalhães Laurindo^{8*}, Manoel Barros Bértolo^{9*}, Maxime Dougados^{10***}

RESUMO

Objetivos: A utilização do metotrexato (MTX) tem sido a base da terapia da artrite reumatoide (AR), porém ainda não temos uniformidade sobre as normas para seu uso clínico. O objetivo deste estudo foi criar recomendações baseadas em evidências científicas e opiniões de especialistas (*experts*) sobre o uso do MTX, as quais permitirão melhorar nossa prática clínica. **Métodos:** O 3E (*Evidence, Expertise, Exchange*) Initiative in Rheumatology é um grupo multinacional de reumatologistas oriundos de 17 países, incluindo o Brasil. Após uma seleção de dez questões sobre o uso de MTX, feita pelo método *Delphi*, realizou-se uma revisão sistemática da literatura (RSL) (Medline, Pubmed, Embase, Cochrane, Abstracts EULAR 2005-2007 e ACR 2006-2007) por seis revisores bibliográficos internacionais escolhidos pelos mentores do estudo 3E. Duas diferentes questões nacionais do Brasil também foram incluídas e essa pesquisa foi realizada por um revisor bibliográfico nacional. ****** Os resultados da RSL foram apresentados por sete membros do comitê científico brasileiro do 3E*, em um encontro nacional de 48 reumatologistas, os quais discutiram as informações da RSL, votaram e elaboraram recomendações nacionais aqui apresentadas. Estas foram utilizadas posteriormente na criação de recomendações multinacionais. **Resultados e conclusões:** Formularam-se 21 recomendações acerca das dez questões internacionais e das duas questões nacionais, com um nível de concordância entre os participantes de 77% (63 a 100%). O MTX é indicado inicialmente por via oral, na dose mínima de 10 mg/sem e máxima de 25 mg/sem. A elevação de AST/ALT acima de 3 vezes o limite superior do valor normal, por pelo menos três vezes, justifica a suspensão temporária do MTX, podendo-se reinstituir com a normalização dos valores encontrados. MTX é seguro a longo prazo. O uso de álcool (> 100 g/sem) deve ser evitado. Recomenda-se combinação do MTX com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs), embora haja risco de maior toxicidade. Ácido fólico em dose maior que 5 mg/sem deve ser associado. Devem-se solicitar hemograma, creatinina, AST/ALT, sorologia para vírus B e C da hepatite e raio X de tórax

Recebido em 21/12/2008. Aprovado, após revisão, em 23/06/2009. Suporte financeiro irrestrito: Abbott

* Comitê Brasileiro do 3E Initiative in Rheumatology

** Revisor bibliográfico nacional

*** Coordenador do Comitê Multinacional do 3E Initiative in Rheumatology

1. Núcleo de Reumatologia do Hospital Universitário (UFSC)

2. Serviço de Reumatologia do Instituto Biocor de Belo Horizonte

3. Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina (UFRGS)

4. Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário (UERJ)

5. Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (UFPR)

6. Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-FMO)

7. Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (UFCE)

8. Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina (USP)

9. Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas (Unicamp)

10. Serviço de Reumatologia do Hospital Cochin de Paris- Universidade Paris Descartes

Endereço para correspondência: Ivânio Alves Pereira. Av. Rio Branco, 448, sala 306, Florianópolis/SC – CEP: 88015-200. E-mail: ivaniop@matrix.com.br

antes de iniciar o MTX, e deve-se inquirir sobre contracepção, comorbidades, uso de drogas ilícitas e álcool, hepatopatias e medicamentos hepatotóxicos. O MTX pode ser mantido durante cirurgias eletivas. Sugere-se a interrupção do MTX por, pelo menos, três meses antes do planejamento de gravidez, tanto em homens quanto em mulheres. Justifica-se a utilização de métodos de contracepção com o uso de MTX em idade reprodutiva. Pode-se usar MTX como poupador de corticoide em pacientes com arterite de células gigantes, polimialgia reumática (PMR), dermatomiosite juvenil e lúpus eritematoso sistêmico (LES) com envolvimento cutâneo e/ou articular.

Palavras-chave: artrite reumatoide, metotrexato.

INTRODUÇÃO

Embora muitos algoritmos tenham sido criados para a orientação de tratamentos em diferentes condições reumáticas, eles foram elaborados, em geral, por um pequeno número de especialistas que participam de subcomitês, não refletindo, assim, a opinião da maioria.¹ Outro problema dos algoritmos publicados é que muitas vezes eles não abordam problemas específicos relacionados a algumas questões frequentes em nossa prática clínica diária.

O MTX tem sido amplamente utilizado nas doenças reumáticas, especialmente em pacientes com AR, psoríase extensa e artrite psoriásica. Outras condições clínicas de sua utilização incluem pacientes com LES, PMR, arterite de células gigantes e outras vasculites. Apesar do uso frequente dessa medicação nas diversas doenças citadas há cerca de duas décadas, existem muitas dúvidas acerca de seu uso, em particular sobre doses de início e manutenção, segurança do uso em longo prazo, razões de suspensão e eficácia da aplicabilidade em outras patologias além de AR. A ausência de orientações específicas sobre o uso do MTX em AR motivou o grupo multinacional de reumatologistas do 3E, oriundos de 17 países, incluindo o Brasil, a formular recomendações sobre o tema. O grupo 3E tem como objetivo permitir que as recomendações sugeridas reflitam, após ampla discussão e votação, a opinião de um grande número de reumatologistas de diferentes países, os quais formulam as recomendações após estarem cientes das evidências científicas já apresentadas.² Outros objetivos do grupo 3E consistem em discutir as diferenças entre os países na criação dessas recomendações, além de promover a divulgação de conceitos básicos de epidemiologia na comunidade dos reumatologistas. Especificamente neste estudo, o objetivo principal foi criar recomendações sobre o uso do metotrexato em pacientes com AR e outras doenças reumáticas.

MÉTODOS

As recomendações nacionais aqui apresentadas foram elaboradas por 48 reumatologistas do Brasil. Este trabalho integrou

um estudo mais amplo de recomendações multinacionais, elaboradas por 751 reumatologistas.³ A escolha dos participantes no encontro nacional se baseou em critérios técnicos, os quais incluíram interesse, conhecimento e prática clínica no tema escolhido “Uso do MTX na AR e outras doenças reumáticas”. Por fim, a escolha incluiu reumatologistas com atividade clínica heterogênea, alguns com maior atividade clínica assistencial e outros com maior atividade acadêmica. A elaboração final das recomendações nacionais apresentada neste estudo foi feita após a participação dos membros do comitê científico do 3E do Brasil* em dois encontros científicos internacionais anteriores, junto com os membros dos comitês dos outros 16 países, com o coordenador do estudo e com os três mentores científicos internacionais do estudo.

No primeiro encontro internacional, cada país participante apresentou, em média, dez pontos relevantes sobre o assunto a serem estudados, totalizando 179 questões, as quais foram votadas para a escolha dos pontos mais relevantes que devem ser respondidos. O resultado do primeiro encontro internacional foi a seleção de dez questões (Tabela 1), as quais foram divididas entre seis revisores bibliográficos internacionais. Estes realizaram a RSL com base nas diretrizes atualizadas da Cochrane Collaboration (Tabela 2).⁴ A RSL iniciou pela transformação das questões em frases epidemiológicas passíveis de pesquisa e se baseou no método PICO (*population, interventions, comparisons, outcomes*). Os bancos de dados EMBASE, COCHRANE e MEDLINE foram utilizados para a captação dos artigos. A pesquisa dos trabalhos apresentados nos Congressos EULAR 2005-2007 e no ACR 2005-2006 também foi incluída na RSL. Testes estatísticos foram calculados para cada questão, incluindo tamanho do efeito do tratamento, relações das probabilidades e risco relativo, com intervalos de confiança utilizados de 95% (IC). Quando possível, meta-análises foram conduzidas usando RevMan 4.2.10. A qualidade metodológica de cada estudo foi classificada de acordo com os níveis do Centro de Oxford para a Medicina baseada em Evidências (<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>).⁵

Em um segundo encontro internacional, as RSLs foram apresentadas aos membros dos comitês dos diferentes países

Tabela 1

Questões relevantes sobre o uso do MTX na AR e em outras doenças reumáticas

1	Qual é a melhor estratégia de dose e via de administração para MTX em AR para otimizar uma resposta clínica e radiográfica rápida e minimizar a toxicidade?
2	Quais são as indicações para suspender temporariamente, em definitivo ou reiniciar o MTX em casos de enzimas hepáticas elevadas, e quando indicar a biópsia hepática?
3	Qual é a segurança em longo prazo do MTX, considerando complicações cardiovasculares, neoplasias, infecções e alteração da função hepática?
4	Qual a diferença entre MTX combinado <i>versus</i> monoterapia em termos de eficácia e toxicidade na AR?
5	A suplementação de ácido fólico/folínico é útil em pacientes com MTX para reduzir a toxicidade? Qual é o esquema terapêutico mais efetivo?
6	Qual é a monitoração ideal dos pacientes com MTX (clínica, laboratorial e imagem)? Qual o intervalo de tempo?
7	Qual avaliação inicial se faz necessária (comorbidades/hábitos de vida, exames físicos, radiográficos e laboratoriais) como parâmetro basal e para excluir os pacientes que devem evitar o uso do MTX?
8	Qual é a melhor conduta em casos de pacientes com doenças reumáticas em uso de doses usuais de MTX no período perioperatório, para reduzir a morbidade e, ao mesmo tempo, manter o controle da AR?
9	Como utilizar MTX no planejamento de gestação (pacientes masculinos e femininos)? E durante a gestação? E após a gestação (lactação)?
10	O MTX é efetivo como tratamento poupador de corticosteroides (adjuvante) nas doenças inflamatórias reumáticas crônicas, tais como PMR, LES, vasculites, polimiosite e dermatomiosite?
11	É seguro usar MTX em pacientes com AR e envolvimento pulmonar intersticial leve?
12	Qual a eficácia e a segurança da vacinação e de outras imunizações em pacientes com AR que utilizam MTX?

pelos revisores bibliográficos internacionais e, a partir de então, encontros nacionais nos diversos países foram organizados. No Brasil, tivemos duas questões importantes não selecionadas dentre as dez questões multinacionais escolhidas no primeiro encontro internacional e, assim como os outros países, essas questões foram pesquisadas por um revisor bibliográfico nacional e apresentadas junto com as questões multinacionais nesse encontro nacional. Uma das duas questões nacionais versou sobre o tema “segurança do uso de MTX em pacientes com AR portadores de envolvimento pulmonar” e a outra sobre “segurança e eficácia da utilização de vacinas em pacientes com AR em uso de MTX”.

No encontro nacional realizado no Brasil, a RSL foi apresentada a três pequenos grupos de discussão e, assim, diferentes recomendações foram sugeridas pelos participantes. Na etapa final do encontro, as sugestões foram votadas pelo sistema Delphi e

Tabela 2

Classificação das evidências científicas nas revisões sistemáticas de literatura

Qualidade	Tipo de evidência
1	A: revisão sistemática de ECRs B: ECR individual com IC estreito C: série de casos "tudo ou nada"
2	A: revisão sistemática de estudos de coorte B: estudo de coorte individual. ECR com <i>drop outs</i> > 20% C: estudos ecológicos
3	A: revisão sistemática de caso-controle B: caso-controle individual
4	Séries de casos
5	Opinião do especialista

ECR: ensaio clínico randomizado. Adaptado de *Levels of evidence of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.

selecionadas em uma reunião plenária. O nível de concordância entre as recomendações votadas também foi registrado.

RESULTADOS

Durante o estudo, as RSLs analisaram 319 artigos em uma pesquisa de 17.337 referências encontradas, e estas RSLs formaram a base para a votação das recomendações nacionais. O nível de concordância das recomendações no encontro nacional entre os participantes variou de 63% a 100%.

A seguir, estão listadas as 12 questões, com as respectivas recomendações e os dados da RSL apresentados pelos revisores bibliográficos:

1) Qual é a melhor estratégia de dose e via de administração para MTX em AR para otimizar uma resposta clínica e radiográfica rápida e minimizar a toxicidade?

Recomenda-se via oral como administração inicial, considerando-se a via parenteral na intolerância e ineficácia (83% de concordância). Recomenda-se como dose inicial mínima do MTX o uso de 10 mg/sem e, como dose máxima, 25 mg/sem (88% de concordância).

Para esta questão, 1.748 publicações foram encontradas e 38 foram de interesse para a análise.

O nível de evidência alcançado foi 2b para a RSL apresentada. Destacamos alguns dos estudos mais importantes, como o de Furst *et al.*, que, em uma análise em pacientes com AR estabelecida, sendo não previamente usuários de MTX, compararam a relação dose e efeito entre diferentes doses orais de MTX: 5-10 mg/sem, 12,5-20 mg/sem e 25-35 mg/sem. MTX 12,5-20 mg/sem teve um efeito significativamente maior do que placebo na contagem de articulações dolorosas (ES = 1,08 [0,35-1,81]), avaliação da dor (ES = 0,92 [0,21-1,64]) e no estado

global (ES = 1,58 [0,80-2,37]), enquanto MTX 5-10 mg/sem teve somente um efeito significativamente mais elevado do que placebo na dor e no estado global (ES = 0,81 [0,05-1,57] e 1,26 [0,46 - 2,06]), respectivamente. Neste estudo, uma relação dose/toxicidade foi vista, sendo a toxicidade mais elevada no grupo com 25-35 mg/sem.⁶ Schnabel *et al.* compararam doses orais de MTX de 25 mg/sem *versus* 15 mg/sem em pacientes com AR estabelecida. Neste estudo, as doses de 25 mg/sem foram associadas com a maior incidência de eventos gastrointestinais, mas não mais suspensão por toxicidade quando comparada com 15 mg/sem. Por outro lado, no grupo com dose maior em comparação com o grupo com dose menor, 3% *versus* 27% necessitaram aumentar a dose por ineficácia.⁷ Verstappen *et al.* demonstraram, em pacientes com AR inicial sem uso prévio de DMARDs, que o início de MTX 7,5 mg/sem, com aumento de 5 mg/mês até 25 mg/sem, resultou em maior eficácia clínica, porém com mais efeitos adversos do que o aumento da dose de 5 mg a cada três meses.⁸ Lambert *et al.* mostraram que o uso de MTX intramuscular (IM) escalonado de 15 para 45 mg/sem não foi superior ao placebo IM, em pacientes que estavam previamente recebendo MTX na dose oral de 15-20 mg/sem.⁹ Braun *et al.* compararam MTX por via subcutânea *versus* oral na dose de 15 mg/sem em pacientes com AR de início recente que não haviam previamente usado MTX. A eficácia clínica foi maior com o uso parenteral, mas houve maior suspensão da medicação por toxicidade.¹⁰

2) Quais são as indicações para suspender temporariamente, em definitivo ou reiniciar o MTX em casos de enzimas hepáticas elevadas, e quando indicar a biópsia hepática?

A elevação em três dosagens consecutivas das enzimas hepáticas acima de três vezes o limite superior do valor normal justifica a suspensão temporária do MTX (67% de concordância). É possível reinstituir o MTX na normalização das enzimas hepáticas (72% de concordância). O nível de evidência da RSL apresentada para esta questão foi 2b.

Em relação à questão sobre enzimas hepáticas alteradas e biópsia hepática nos pacientes com AR, há 426 referências identificadas, das quais 46 são artigos incluídos na RSL. Dados acumulados de 2.062 pacientes com AR mostraram alterações enzimáticas em pelo menos uma ocasião em 48,9% dos usuários de MTX, após uma média de seguimento de três anos. Neste estudo, a incidência de enzimas hepáticas alteradas foi menos frequente com maior tempo de duração de uso, e as taxas de continuação (apesar da elevação das enzimas hepáticas), de redução de dose e de descontinuação definitiva foram de 71%, 22% e 7%, respectivamente.¹¹ Estudos demonstram que a ausência de utilização do ácido fólico e a presença de obesidade aumentam a chance de níveis elevados das enzimas hepáticas.^{12,13} Em relação

à biópsia hepática, um estudo realizado com 1.113 pacientes com AR mostrou a prevalência de fibrose leve, fibrose grave e cirrose em, respectivamente, 15%, 1% e 0,5%, após uma média de seguimento de 4,1 anos.¹¹ É importante relatar que biópsias hepáticas realizadas em 372 desses pacientes antes da introdução do MTX já demonstravam a presença de fibrose leve em 9% e cirrose em 0,3%. Outro dado relevante encontrado na RSL é que biópsias hepáticas repetidas em 689 pacientes mostraram a progressão de achados normais para fibrose leve em apenas 6% dos pacientes, e não houve qualquer caso de progressão para cirrose.¹¹ Fatores de risco para biópsia hepática anormal incluem idade mais elevada, tempo de duração da doença maior, obesidade e dose cumulativa maior de MTX.¹⁴ Um estudo de seguimento de três anos, realizado com 69 pacientes com artrite psoriásica em uso de MTX, demonstrou a presença de enzimas hepáticas elevadas acima de três vezes o limite superior do valor normal em 14,5%, sendo que 40% tiveram de descontinuar a medicação.¹⁵ Espinoza *et al.* relataram a presença de enzimas hepáticas anormais em 27,5% de quarenta pacientes com artrite psoriásica utilizando MTX. Observa-se que, em todos eles, houve normalização dos níveis previamente alterados.¹⁶

3) Qual é a segurança em longo prazo do MTX: cardiovascular, neoplasias, infecções e hepática?

O perfil de segurança é aceitável para o uso em longo prazo nos pacientes com AR, com a monitoração recomendada (69% de concordância). O uso de álcool (> 100 g/sem) não é recomendável em pacientes com AR em uso de MTX (90% de concordância).

Levantaram-se 2.449 estudos e, destes, 88 foram analisados. O nível de evidência encontrado foi 2b para esta questão.

Do ponto de vista da segurança em longo prazo com o uso de MTX, uma coorte de 1.240 pacientes com AR mostrou que o uso do MTX foi associado com menor mortalidade de todas as causas, cardiovascular e também não cardiovascular (OR = 0,4 [0,2-0,8], 0,3 [0,2-0,7] e 0,6 [0,2-1,2], respectivamente.¹⁷ Em um estudo caso-controle, van Halm *et al.* mostraram que os pacientes com AR que receberam MTX tiveram um risco de doença cardiovascular significativamente reduzido (OR = 0,11[0,02-0,56, IC 95%]).¹⁸

Embora os pacientes com AR tenham maior risco de apresentar linfoma em comparação com a população geral, as evidências sobre o risco com o uso de MTX independente da AR não são conclusivas.^{19,20}

O uso de MTX em longo prazo não está associado ao aumento do risco de infecções sérias (HR = 0,91 [0,57-1,45]), inclusive herpes zoster (HR = 1,0 [0,8-1,3]).^{21,22}

4) Qual é a diferença entre MTX combinado *versus* monoterapia em termos de eficácia e toxicidade na AR?

Recomenda-se a combinação do MTX com outras drogas antirreumáticas, em razão de sua maior eficácia (63% de concordância). Determinadas combinações de MTX com DMARDs apresentam possibilidade de maior toxicidade (69% de concordância).

A RSL apresentada tem nível de evidência 1a-.

Estudo que aborda a questão da combinação de outros DMARDs com MTX *versus* MTX em monoterapia mostrou vantagem significativa da combinação naqueles previamente não responsivos ao uso do MTX isolado, mas apenas uma resposta ACR 70 e tendência à resposta EULAR moderada e remissão naqueles que ainda não haviam utilizado qualquer DMARDs inclusive MTX.²³ Entre as diversas combinações, a que inclui MTX e sulfassalazina mostrou melhor relação eficácia/toxicidade comparada com o uso de MTX ou sulfassalazina de forma isolada.²⁴ O acréscimo de leflunomida associado ao MTX em pacientes com AR não respondedores à monoterapia com MTX melhorou a eficácia, mas aumentou, de forma discreta, o risco de toxicidade.²⁵ O risco de toxicidade é mais significativo com combinações que incluem DMARDs, como ciclosporina ou azatioprina, sempre com a droga âncora das combinações de DMARDs, que preferencialmente deve ser o MTX.^{23,26}

5) A suplementação de ácido fólico/folínico é útil em pacientes com MTX para reduzir a toxicidade? Qual é o regime mais efetivo?

O uso de ácido fólico deve ser associado em todo paciente que iniciará MTX, em dose maior que 5 mg/sem (81% de concordância).

A RSL encontrou 303 estudos e quatro deles foram analisados. O nível de evidência encontrado foi 1a-.

Em relação a esse tema, uma meta-análise de nove estudos que incluíram 788 pacientes com AR sugere que a suplementação de ácido fólico reduz a toxicidade hepática e gastrointestinal do MTX, sem reduzir sua eficácia.¹³ Quatro estudos com dose alta de ácido fólico (> 5 mg/sem) mostraram benefício para reduzir toxicidades gastrointestinais do uso de MTX em AR.²⁷⁻³⁰ Outra evidência encontrada pela RSL é de que o uso de ácido fólico e de ácido folínico em baixa dose não interfere na atividade da doença. Por outro lado, a utilização de doses elevadas de ácido folínico foi correlacionada a um aumento no número de articulações sensíveis e edema (OR = 6,26 [1,64-10,9] e OR = 5,3 [0,03-10,58]), respectivamente.³¹

A utilização do ácido fólico pode ser feita na prática diária uma a duas vezes por semana, na dose de cerca de 10 mg, preferencialmente nos dias seguintes ao uso do MTX, ainda que não tenhamos definido o limite superior de dose neste estudo.

6) Qual é a monitoração ideal dos pacientes com MTX (clínica, laboratorial e imagem)? Qual o intervalo de tempo?

Ao se iniciar o uso de MTX, a monitoração mínima deve ser feita a cada 4-12 semanas, com dosagens de AST, ALT, creatinina, hemograma (73% de concordância).

O nível de evidência da RSL foi 2b.

As diretrizes de 1994, do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), para a monitoração da hepatotoxicidade mostraram 80% de sensibilidade e 82% de especificidade nos testes seriados anormais de AST para a detecção de fibrose ou cirrose.^{32,33} Recomendações nacionais e as diretrizes de 1996 do ACR sugerem a realização dos exames a cada um a três meses, com avaliações mais frequentes na fase inicial.^{34,35}

7) Qual avaliação inicial é necessária (comorbidade/hábito de vida, exames físicos, radiográficos e laboratoriais) como parâmetro basal e como critério para excluir os que devem evitar MTX?

Devemos realizar hemograma completo, creatinina, AST/ALT, sorologia para vírus B e C e raios X de tórax antes do uso do MTX (79% de concordância).

Deve-se inquirir sobre contracepção, comorbidades, uso e abuso de drogas ilícitas e álcool, hepatopatias, medicamentos hepatotóxicos antes do uso do MTX (100% de concordância).

Na RSL, 1.214 estudos foram levantados, dos quais 52 foram analisados. Nível de evidência: - 4.

Evidências sugerem que o *clearance* de creatinina abaixo do normal aumenta a chance de toxicidade pulmonar, e que a presença de hipoalbuminemia está associada com maior chance de hepatotoxicidade, trombocitopenia e também toxicidade pulmonar.^{36,37} Além disso, radiografia pulmonar anormal, mas não função pulmonar alterada, é preditiva de pneumonite induzida por MTX.^{38,39}

Recomendações nacionais de diversos países e diretrizes de 1996 do ACR para monitoramento do tratamento da AR indicam a necessidade de exames de creatinina, hemograma completo, AST/ALT com ou sem fosfatase alcalina, albumina, sorologia para hepatite B/C e radiografia de tórax como rotina pré-tratamento.³⁴

8) Qual é a melhor conduta em casos de pacientes com doenças reumáticas em uso de doses usuais de MTX no período perioperatório, para reduzir morbidade e, ao mesmo tempo, manter o controle da AR?

O MTX pode ser mantido no perioperatório, devendo-se considerar atividade da doença, comorbidades e doses maiores de corticoide (89% de concordância).

Nível de evidência 1b da RSL realizada.

Evidências apresentadas sugerem que a manutenção do uso do MTX no período perioperatório não aumenta o risco de complicações em cirurgias ortopédicas eletivas.⁴⁰⁻⁴³

Em um estudo realizado com 338 pacientes portadores de AR que foram submetidos à cirurgia ortopédica, 88 continuaram MTX na mesma dose e 72 suspenderam duas semanas antes da cirurgia. Pacientes que deram continuidade a MTX não apresentaram reativação da doença, ao contrário de 8% daqueles que suspenderam o MTX ($P < 0,001$); por outro lado, não houve diferença na taxa de infecções ou complicações cirúrgicas.⁴¹ Em outro estudo de Sanny *et al.*, 64 pacientes com AR que se submeteram à cirurgia ortopédica foram analisados (32 pacientes continuaram MTX e 32 suspenderam MTX por mais de uma semana antes da cirurgia). Não ocorreram diferenças em relação ao aparecimento de complicações da ferida operatória ($P = 0,50$),⁴⁰ e nenhuma infecção foi registrada nos diferentes grupos. No estudo de Murata *et al.*, 116 pacientes com AR foram analisados, 48 continuaram com MTX e 12 suspenderam o uso pelo menos uma semana antes da cirurgia. Não houve diferença no aparecimento de complicações da ferida operatória ($P > 0,05$). Por outro lado, ocorreu menos reativação da doença no grupo que manteve o uso do MTX (1% versus 14%; $P = 0,020$).⁴³

Sugere-se não manter o MTX no período perioperatório na presença de leucopenia ou comorbidades que aumentem o risco de infecção, como a presença de *diabetes mellitus*.

9) Como utilizar MTX no planejamento familiar de gestação (pacientes masculinos e femininos)? Durante o período da gestação? E após a gestação (lactação)?

Sugere-se a interrupção do MTX, em ambos os sexos, pelo menos três meses antes do planejamento de gravidez (88% de concordância). Recomenda-se a interrupção imediata do MTX na ocorrência de gravidez (97% de concordância).

MTX não deve ser utilizado durante a lactação (87% de concordância).

Justifica-se contracepção em pacientes em idade reprodutiva em uso de MTX (71% de concordância).

Nível de evidência 4 para a RSL apresentada.

Em relação à utilização do MTX em pacientes gestantes com AR, as evidências confirmam o aumento da chance de aborto (24%) e malformações congênitas (6%).⁴⁴

10) O MTX é efetivo como um tratamento poupador de corticoide (adjuvante) nas doenças inflamatórias reumáticas crônicas, tais como PMR, LES, vasculites, polimiosite e dermatomiosite?

Pode-se usar MTX como poupador de corticoide no tratamento de arterite de células gigantes, PMR e dermatomiosite juvenil (100% de concordância).

MTX pode ser usado como poupador de corticoide no tratamento de LES com envolvimento cutâneo e/ou articular (66% de concordância).

Quanto à aplicabilidade do MTX em outras doenças reumáticas, as RSLs mostram que o uso do MTX é efetivo como poupador de corticosteroide e como determinante de menor chance de recidivas nos pacientes com arterite de células gigantes ou PMR.⁴⁵⁻⁷

Em LES, o uso de MTX determinou menor atividade, em particular no tocante às manifestações articulares e cutâneas da doença.^{48,49} Por fim, na dermatomiosite juvenil, o uso de MTX permitiu a utilização de menor dose cumulativa de prednisona, mas sem um efeito benéfico definido na atividade da doença.⁵⁰

11) É seguro usar MTX em pacientes com AR e envolvimento pulmonar intersticial leve?

Pacientes com AR e envolvimento pulmonar intersticial leve podem utilizar MTX, recomendando-se uma maior vigilância (68% de concordância).

A RSL encontrou, inicialmente, 112 estudos, dos quais sete foram mantidos para análise final. Um estudo prospectivo aberto ($n = 26$, tempo de seguimento dois anos) sugere que o uso de MTX em pacientes com AR e doença intersticial pulmonar (DIP) não afeta a função pulmonar.⁵¹ Seis estudos retrospectivos ($n = 1.799$) sugerem que pacientes com AR e DIP têm maior risco de desenvolver pneumonite intersticial aguda quando em uso de MTX.⁵²⁻⁵⁷ No entanto, esses estudos apresentavam heterogeneidade no desenho e na definição dos desfechos, o que não permitiu uma análise quantitativa.

12) Quais são a eficácia e a segurança da vacinação e outras imunizações em pacientes com AR em uso de MTX?

É recomendável vacinar pacientes com AR em uso de MTX, exceto vacinas contendo micro-organismos vivos atenuados, as quais poderiam ser consideradas apenas em situações especiais (72% de concordância).

Um total de 246 estudos foi selecionado. Após a avaliação dos critérios de exclusão previamente estabelecidos, oito foram mantidos para análise final. Quatro estudos prospectivos abertos ($n = 615$) que avaliaram vacina contra influenza⁵⁸⁻⁶¹ e dois estudos prospectivos abertos ($n = 258$) que avaliaram vacina contra hepatite B^{62,63} sugerem que essas vacinas são eficazes e não influenciam a atividade da doença de pacientes com AR em uso de MTX. Dois estudos prospectivos abertos ($n = 77$) sugerem que a vacina contra *pneumococcus* é segura, mas apresenta menor eficácia nessa mesma população em comparação a pacientes com AR em outros tratamentos e controles saudáveis.^{64,65} Não existem estudos sobre o uso de vacinas com micro-organismos vivos atenuados nessa população.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo brasileiro sobre recomendações baseadas em opiniões de especialistas e evidências científicas sobre o uso do MTX em pacientes com AR e outras doenças reumáticas. Um dos pontos interessantes deste estudo é a metodologia de elaboração dessas sugestões, a qual permitiu que médicos experientes com o uso do MTX por longo tempo formulassem cada frase das 21 recomendações, após o conhecimento de todos os estudos levantados pela RSL. Neste estudo, outro dado relevante é que tivemos um alto grau de concordância das recomendações sugeridas.

Os tópicos abordados sobre a utilização do MTX nos permitem afirmar o bom grau de segurança do uso do MTX em longo prazo, desde que se faça não apenas uma avaliação basal, mas também uma monitoração periódica adequada com os testes laboratoriais sugeridos neste estudo.

Uma contribuição importante deste estudo é a segurança demonstrada quanto à utilização de doses iniciais maiores de MTX. Além disso, observa-se a melhor eficácia do escalonamento mais rápido das doses em pacientes com AR.

Também foram importantes as recomendações sobre as questões nacionais que demonstram a possibilidade de utilização do MTX em pacientes com AR e envolvimento pulmonar não severo, desde que se faça uma vigilância adequada para a possibilidade de

aparecimento de pneumonite aguda. Outra recomendação sobre a questão nacional confirma a segurança e a eficácia de vacinação para influenza, *pneumococcus* e hepatite B.

Por fim, as recomendações nacionais por nós sugeridas são similares àquelas elaboradas posteriormente no encontro final do estudo multinacional 3E (acesso livre no site do *Annals of the Rheumatic Diseases*, com endereço eletrônico <http://ard.bmj.com/cgi/rapidpdf/ard.2008.094474v1>) e, assim, demonstram o importante papel dos reumatologistas brasileiros na elaboração daquelas recomendações.

AGRADECIMENTOS

A todos os reumatologistas participantes do encontro nacional que discutiram e votaram as recomendações nacionais. Agradecimento à equipe da Abbott (Dr. Leonardo Chaves, Dr. Juliano Souza e Rogério Afif Domingues), que deu apoio irrestrito à elaboração deste estudo pelo Comitê 3E do Brasil.

APOIO

Este trabalho teve um suporte irrestrito para fins educacionais da Abbott.

REFERÊNCIAS

1. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M *et al.* EULAR Recommendations for the Management of Early Arthritis: Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34-45.
2. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, Avouac J, Collantes E, Hamuryudan V *et al.* Evidence-based Recommendations for the Management of Ankylosing Spondylitis: Systematic Literature Search of the 3E Initiative in Rheumatology Involving a Broad Panel of Experts and Practicing Rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:355-61.
3. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J *et al.* Multinational Evidence-Based Recommendations for the Use of Methotrexate in Rheumatic Disorders with a Focus on Rheumatoid Arthritis: Integrating Systematic Literature Research and Expert Opinion of a Broad International Panel of Rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 25/11/2008, 10.1136/ard.2008.094474.
4. van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L, Koes B, Malmivaara A *et al.* Updated Method Guidelines for Systematic Reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2003;28:1290-9.
5. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Acessado em Março/2008.
6. Furst D, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing Methotrexate Effect with Increasing Dose in the Treatment of Resistant Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:313-20.
7. Schnabel A, Reinhold-Keller E, Willmann V, Gross WL. Tolerability of Methotrexate Starting with 15 or 25 mg/week for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Int* 1994;14:33-8.
8. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ *et al.* Intensive Treatment with Methotrexate in Early Rheumatoid Arthritis: Aiming for Remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-9.
9. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V *et al.* Dose Escalation of Parenteral Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis that has been Unresponsive to Conventional Doses of Methotrexate: a Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:364-71.
10. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W *et al.* Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:73-81.
11. Visser K, van der Heijde D. Incidence of Liver Enzyme Elevations and Liver Biopsy Abnormalities during Methotrexate Treatment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Rheum* 2008;58 (suppl):S557.
12. Shergy WJ, Polisson RP, Caldwell DS, Rice JR, Pisetsky DS, Allen NB. Methotrexate-associated Hepatotoxicity: Retrospective Analysis of 210 patients with Rheumatoid Arthritis. *Am J Med* 1988;85:771-4.
13. Katchamart W, Ortiz Z, Shea B, Tugwell P, Bombardier C. Folic Acid and Folinic Acid for Reducing Side Effects in Patients Receiving Methotrexate for Rheumatoid Arthritis (an Update Systematic Review and Metaanalysis). *Arthritis Rheum* 2008;58 (suppl):S473.
14. Ros S, Juanola X, Condom E, Canas C, Riera J, Guardiola J *et al.* Light and Electron Microscopic Analysis of Liver Biopsy Samples from Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Long-Term Methotrexate Therapy. *Scand J Rheumatol* 2002;31:330-6.
15. Tilling L, Townsend S, David J. Methotrexate and Hepatic Toxicity in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis. *Clin Drug Investig* 2006;26:55-62.
16. Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, Gutiérrez F, Jara LJ, Silveira LH *et al.* Psoriatic Arthritis: Clinical Response and Side Effects to Methotrexate Therapy. *J Rheumatol*. 1992;19:872-7.
17. Choi HK, Hernan MA, Seeiger JD, Robins JM, Wolge F. Methotrexate and Mortality in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Prospective Study. *Lancet* 2002;359:1173-7.
18. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Disease Modifying Antirheumatic Drugs are Associated with a Reduced Risk for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Case Control Study. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R151.

19. Wolfe F and Michaud K. Lymphoma in Rheumatoid Arthritis: the Effect of Methotrexate and Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in 18,572 Patients. *Arthritis Rheum* 2004;50:1740-51.
20. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Methotrexate: a 3-year Prospective Study in France. *Blood* 2002;99:3909-15.
21. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of Infection in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-300.
22. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and Predictors of Herpes Zoster in Patients with Rheumatoid Arthritis and Non-Inflammatory Musculoskeletal Disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1362-745.
23. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. The Efficacy and Toxicity of Methotrexate Combination *versus* Monotherapy in Rheumatoid Arthritis: A Metaanalysis. *Arthritis Rheum* 2008;58:(suppl-ACR 2008).
24. Capell HA, Madhok R, Porter D, Munro R, McInnes I, Hunter J *et al*. Combination Therapy with Sulphasalazine and Methotrexate is More Effective than Either Drug Alone in Patients with Rheumatoid Arthritis with a Suboptimal Response to Sulphasalazine: Results from the Double-Blind Placebo-Controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:235-41.
25. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst de *et al*. Concomitant Leflunomide Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Stable Doses of Methotrexate. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2002;137:726-33.
26. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G *et al*. Combination Therapy with Cyclosporine and Methotrexate in Severe Rheumatoid Arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:137-41.
27. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ *et al*. Effect of Folic or Folinic Acid Supplementation on the Toxicity and Efficacy of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: a Forty-Eight Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515-24.
28. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Young PK, Austin JV, Krumdieck CL *et al*. The Effect of Folic Acid Supplementation on the Toxicity of Low-Dose Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:9-18.
29. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Austin JS, Veitch TA, Lee JY *et al*. Supplementation with Folic Acid during Methotrexate Therapy for Rheumatoid Arthritis. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med* 1994;121:833-41.
30. Griffith SM, Fisher J, Clarke S, Montgomery B, Jones PW, Saklatvala J *et al*. Do Patients with Rheumatoid Arthritis Established on Methotrexate and Folic Acid 5mg Daily Need to Continue Folic Acid Supplements Long Term? *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1102-9.
31. Buckley LM, Vacek PM, Cooper SM. Administration of Folinic Acid after Low Dose Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1158-61.
32. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr., Willkens RF, Furst DE, Williams HJ *et al*. Methotrexate for Rheumatoid Arthritis. Suggested Guidelines for Monitoring Liver Toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-28.
33. Erickson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, West SG. Usefulness of the American College of Rheumatology Recommendations for Liver Biopsy in Methotrexate-Treated Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1115-9.
34. Guidelines for Monitoring Drug Therapy in Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-31.
35. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM *et al*. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide. Update on the Brazilian Consensus for the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2007;47:151-9.
36. The Effect of Age and Renal Function on the Efficacy and Toxicity of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. *J Rheumatol* 1995;22:218-23.
37. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR *et al*. Risk Factors for Methotrexate-Induced Lung Injury in Patients with Rheumatoid Arthritis. A Multicenter, Case-Control Study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:356-64.
38. Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The Relationship of Preexisting Lung Disease to the Development of Methotrexate Pneumonitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1043-7.
39. Beyeler C, Jordi B, Gerber NJ, Hof VIM. Pulmonary Function in Rheumatoid Arthritis Treated with Low-Dose Methotrexate: a Longitudinal Study. *Br J Rheumatol* 1996;35:446-52.
40. Sany J, Anaya JM, Canovas F, Combe B, Jorgensen C, Saker S *et al*. Influence of Methotrexate on the Frequency of Postoperative Infectious Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1129-32.
41. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and Early Postoperative Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis undergoing Elective Orthopaedic Surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60:214-7.
42. Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Casey Jones DE. Postoperative Joint Infections in Rheumatoid Arthritis Patients on Methotrexate Therapy. *Orthopedics* 1996;19:207-10.
43. Murata K, Yasuda T, Ito H, Yoshida M, Shimizu M, Nakamura T. Lack of Increase in Postoperative Complications with Low-Dose Methotrexate Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis undergoing Elective Orthopedic Surgery. *Mod Rheumatol* 2006;16:14-9.
44. Chakravarty EF, Sanchez-yamamoto D, Bush TM. The Use of Disease Modifying Antirheumatic Drugs in Women with Rheumatoid Arthritis of Childbearing Age: a Survey of Practice Patterns and Pregnancy Outcomes. *J Rheumatol* 2003;30:241-6.
45. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Lavalley MP *et al*. Adjunctive Methotrexate for Treatment of Giant Cell Arteritis: an Individual Patient Data Meta-Analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2789-97.
46. Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Bartoli E. Methotrexate in Polymyalgia Rheumatica: Preliminary Results of an Open, Randomized Study. *J Rheumatol* 1996;23:624-8.
47. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C *et al*. Prednisone plus Methotrexate for Polymyalgia Rheumatica: a Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2004;141:493-500.

48. Fortin PR, Abrahamowicz M, du Berger R, Nayak V, Neville C, Liang MH. Study of Methotrexate in Lupus Erythematosus (SMILE): Significant Decreased Disease Activity and Steroid Sparing Effect in Patients without Damage. *Arthritis Rheum* 2001;44 (suppl):S387.
49. Carneiro JR, Sato EI. Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial of Methotrexate in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:1275-9.
50. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, Parker S, Tran D, Tyrrell PN *et al.* The Effectiveness of Treating Juvenile Dermatomyositis with Methotrexate and Aggressively Tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2005;52:3570-8.
51. Dawson JK, Desmond J, Graham DR, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the Chronic Pulmonary Effects of Low-Dose Oral Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: a Prospective Study Incorporating HRCT Scanning and Pulmonary Function Tests. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:262-7.
52. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR *et al.* Risk Factors for Methotrexate-Induced Lung Injury in Patients with Rheumatoid Arthritis. A Multicenter, Case-Control Study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:356-64.
53. Bartram SA. Experience with Methotrexate-Associated Pneumonitis in Northeastern England. *Arthritis Rheum* 1998;41:1327-8.
54. Ohosone Y, Okano Y, Kameda H, Fujii T, Hama N, Hirakata M *et al.* Clinical Characteristics of Patients with Rheumatoid Arthritis and Methotrexate Induced Pneumonitis. *J Rheumatol* 1997;24:2299-303.
55. Hilliquin P, Renoux M, Perrot S, Puéchal X, Menkes CJ. Occurrence of Pulmonary Complications during Methotrexate Therapy in Rheumatoid Arthritis. *British J Rheumatol* 1996;35:441-5.
56. Golden MR, Katz RS, Balk RA, Golden HE. The Relationship of Pre-Existing Lung Disease to the Development of Methotrexate Pneumonitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1043-7.
57. Carroll GJ, Thomas R, Phatouros CC, Atchison MH, Leslie AL, Cook NJ *et al.* Incidence, Prevalence and Possible Risk Factors for Pneumonitis in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate. *J Rheumatol* 1994;21:51-4.
58. Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, Williams D, Weber J, Shuckett R *et al.* Immunization of Patients with rheumatoid arthritis against influenza: a Study of Vaccine Safety and Immunogenicity. *J Rheumatol* 1994;21:1203-6.
59. Fomin I, Caspi D, Levy V, Shalev Y, Mendelson E, Paran D *et al.* Vaccination against Influenza in rheumatoid arthritis: the Effect of Disease Modifying Drugs, including TNF Alpha Blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65:191-4.
60. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influenza Vaccination as Model for Testing Immune Modulation Induced by Anti-TNF and Methotrexate Therapy in RA patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:608-11.
61. Oren S, Mendelboim M, Brawn Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I *et al.* Vaccination against Influenza in RA Patients: The Effect of Rituximab in Humoral Response. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl II):363.
62. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D *et al.* Immunogenicity and Safety of Pneumococcal Vaccination in Patients with RA or SLE. *Clin Infect Dis* 2002;34:147-53.
63. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P *et al.* Influence of Methotrexate, TNF Blockers and Prednisolone on Antibody Responses to Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Patients with RA. *Rheumatology* 2006;45:106-11.
64. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and Efficacy of Vaccination against Hepatitis B in Patients with RA. *Ann Rheum Dis* 2002;61:623-62.
65. Ravikumar R, Owen T, Barnard J, Almudevar A, Anolik J, Looney J *et al.* Anti-TNF Therapy in RA Patients Alters Hepatitis B Vaccine Responses. Poster presented at the ACR meeting, 2006.