



# METOTREXATO NA PSORÍASE

**Silvio Alencar Marques<sup>1</sup>**

Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

---

<sup>1</sup> Professor Livre Docente - Departamento de Dermatologia e Radioterapia - Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.  
Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia  
Mestrado em Dermatologia na Universidade de São Paulo.  
Doutorado em Dermatologia na Escola Paulista de Medicina/UNIFESP.  
Livre Docência pela Universidade Estadual Paulista - Unesp.  
Pós Doutorado na Indiana University – EUA  
Responsável pelo ambulatório de psoríase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp.

## Introdução

Metotrexato (4-amino-N10 metil ácido pteroglutamico) (MTX), estruturalmente similar ao ácido fólico, é um potente inibidor da enzima dihidrofolato redutase. O ácido fólico está envolvido na transferência de átomos de carbono, necessários à síntese da purina e timidina e é, consequentemente, essencial à síntese de ácido nucleico. O metotrexato liga-se competitiva e irreversivelmente ao dihidrofolato redutase, com maior afinidade que o ácido fólico. Esta ligação previne a conversão do dihidrofolato para tetrahidrofolato, que é o cofator necessário à transferência de átomos de carbono, essenciais à síntese dos nucleotídeos purina e timidina, necessários à síntese do DNA e RNA.<sup>1</sup>

Consequentemente, o metotrexato atua na inibição da divisão celular na fase S (síntese do DNA). A inibição da dihidrofolato redutase pelo metotrexato pode ser contornada pelo ácido fólico, o qual, do ponto de vista prático, funciona como antídoto às eventuais manifestações tóxicas hematológicas agudas induzida pelo metotrexato.<sup>2</sup>

## Ação na Psoríase

Em 1951, Gubner publicou as primeiras observações sobre a ação da aminopterina, inibidor do ácido fólico, e antecessor do metotrexato, como eficaz no tratamento da psoríase.<sup>3</sup> Tais observações foram referendadas por Ryan (1964), com dados sobre a ação terapêutica específica do metotrexato na psoríase grave.<sup>4</sup> A aprovação, pelo FDA, do metotrexato para tratamento da psoríase ocorreu na década de 1970.<sup>5</sup> O mecanismo de ação do MTX na psoríase foi, inicialmente, pensado decorrer da supressão da hiperproliferação de queratinócitos. Contudo, Jeffes e cols. demonstraram que o efeito do MTX in vitro na célula linfóide é 1000 vezes maior que o efeito do MTX sobre o queratinócito. Nas concentrações atingidas in vivo, o MTX atua de forma mais significativa como agente imunossupressor, por inibição da síntese de DNA em células imunocompetentes, que como agente antiproliferativo.<sup>6</sup>

## Metotrexato na Psoríase

### Indicações

O metotrexato é disponível em comprimidos de 2,5 mg e em solução injetável de 2ml (50mg de MTX) e de 20 ml (500mg de MTX), ou seja, na concentração de 2,5mg/0,1ml. Os benefícios e riscos da terapêutica com o metotrexato devem ser cuidadosamente considerados antes do início do tratamento.

Em princípio, o metotrexato é indicado para psoríase eritrodérmica, psoríase artropática moderada a grave, psoríase pustulosa aguda (generalizada ou localizada), psoríase em placas grave ou incapacitante, e naqueles casos com má resposta à fototerapia e / ou tratamento com retinoides.<sup>2</sup>

A seleção de pacientes ao uso do MTX deve levar em consideração os critérios de contraindicação absoluta e relativa.

Contraindicação absoluta: gravidez e lactação, cirrose hepática, infecção hepática ativa, insuficiência hepática.<sup>2,8</sup>

Contraindicação relativa: incapacidade do paciente em entender ou seguir as orientações relativas ao medicamento; função renal alterada; consumo abusivo de álcool; doenças metabólicas associadas, como diabetes e obesidade; doença hepática, caracterizada por enzimas hepáticas alteradas, testes de função hepática alterada, história de doença hepática; alterações hematológicas; homens e mulheres com previsão de concepção; doença infecciosa ativa ou história de doença com potencial de recidiva (tuberculose, por exemplo); imunodeficiências primárias ou adquiridas e pacientes acima de 65 anos de idade.<sup>2,8</sup>

As contraindicações relativas devem ser pensadas no contexto risco-benefício e discutidas claramente com o paciente, instituindo monitorização clínica e laboratorial do paciente e sendo extremamente cuidadoso.

O potencial terapêutico do MTX deve levar em conta que 75-80% dos pacientes deverão responder parcialmente em uma a quatro semanas, e mais acentuadamente após dois ou três meses.<sup>1</sup>

## Efeitos Adversos

Os efeitos adversos principais a curto prazo, decorrentes do uso do metotrexato, são os hematológicos, e destes, a pancitopenia.<sup>1</sup> Essa é passível de ocorrer logo nas primeiras semanas de uso e tem risco aumentado nos pacientes idosos, nas interações medicamentosas, especialmente com sulfametoxazol-trimetoprima, dapsona ou anti-inflamatórios não hormonais, na ausência de suplementação de folatos, na dose excessiva semanal do MTX e nos baixos níveis de albumina plasmática (<3g/dl), pois esse fato permite maior nível de droga livre não combinada.<sup>1</sup>

Leucopenia, abaixo de 3500 células/mm<sup>3</sup>, e plaquetopenia, abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>, são indicativos de suspensão transitória da droga. A suspensão deve ser definitiva, caso não ocorra recuperação dos níveis pré-terapêutica no prazo de

três semanas. Considerar que o ácido fólico (Leucovorin cálcico® - frasco-ampola de 50, 100 e 200mg) é antídoto à super dosagem, absoluta ou relativa, do MTX; no entanto, deve ser utilizado, na dose de 10 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal, o mais precocemente possível, dentro das primeiras 24 horas, para que seja efetivo.<sup>2</sup>

Os efeitos adversos hepáticos são, principalmente, aqueles decorrentes do longo tempo de uso da droga e facilitados por agravos hepáticos concomitantes, especialmente, o consumo abusivo do álcool e a terapêutica combinada com derivados retinoides.<sup>2</sup> Intolerância gastrointestinal ao MTX, caracterizada por náuseas, vômitos, diarreia e anorexia não são raros.

As manifestações gástricas e as hematológicas, associadas à deficiência de folatos (anemia megaloblástica), são combatidas com a administração de ácido fólico, na dose de 1 a 5mg/dia, aos pacientes com aquelas manifestações. Essas afirmações são o produto de revisão sistemática, conduzida por Ortiz e cols.<sup>7</sup>, que estudaram o potencial do ácido fólico e do ácido fólico em reduzir os efeitos adversos do MTX em baixa dosagem (<20mg/semana) em pacientes com artrite reumatóide. Por conseguinte, conclui-se pelo efeito protetor da suplementação de folatos (ácido fólico semelhante ao ácido fólico) na redução em 79% dos efeitos gastrointestinais e orais decorrentes do uso do MTX.

Toxicidade pulmonar, de padrão pneumonite aguda, pode ocorrer de forma idiossincrásica. É rara (menos de 5% dos pacientes), e é possível de ocorrer mesmo com o uso de baixas doses do MTX, semanal ou acumulada, todavia está mais frequentemente associada com o uso de altas doses semanais, e, possivelmente, com tabagismo. Não tão raro é a toxicidade pulmonar insidiosa, que se manifesta por fibrose pulmonar ao RX. Portanto, a investigação radiológica pulmonar e provas de função pulmonar devem ser realizadas quando houver queixa sugestiva de pneumonite.<sup>1,8</sup>

### Seguimento laboratorial

Além da história e do exame clínico orientados às contraindicações e riscos apontados acima, o candidato à terapêutica com MTX deve submeter-se à seguinte avaliação laboratorial pré-terapêutica: hemograma completo, incluindo a contagem de plaquetas; ureia e creatinina, urina I (e nos idosos, o clearance de creatinina); enzimas hepáticas, TGO (alanina amino-transferase), TGP (aspartato amino-transferase),

fosfatase alcalina, proteínas totais e frações, gama-GT; sorologia para hepatite A, B e C e sorologia anti-HIV, nos pacientes com histórico ou comportamento de risco à infecção pelo HIV.<sup>2</sup>

Em consequência às considerações acima, há de se acompanhar laboratorialmente, durante todo o período de tratamento, os pacientes sob a terapêutica com MTX. O hemograma completo deve ser realizado semanalmente nas primeiras duas semanas, a cada duas semanas até completar um mês de tratamento e mensalmente, a seguir.<sup>2</sup> A avaliação hepática deve ser realizada a cada um ou dois meses, com dosagem das enzimas hepáticas e os níveis de albumina, a cada seis meses.<sup>2</sup>

A função renal deve ser avaliada, a cada três ou quatro meses, através da dosagem da ureia e creatinina.<sup>2</sup>

Acompanhamento laboratorial mais frequente deve ser programado quando do aumento da dose prescrita de MTX, das associações terapêuticas ou havendo enfermidades associadas. Idealmente, a avaliação de enzimas hepáticas será programada para cinco a sete dias, após a última tomada do MTX, pois é possível a alteração transitória enzimática nos dois dias seguintes à ingestão da droga.

### Biópsia hepática

Pré-tratamento, a biópsia hepática deve ser considerada em circunstâncias em que o MTX é a proposta terapêutica indicada e insubstituível e haja história de abuso no consumo de álcool, de enzimas hepáticas persistentemente alteradas ou de doença hepática.<sup>2</sup>

Durante o tratamento, a biópsia hepática está indicada nos pacientes com exames enzimáticos alterados, detectados em número de cinco a seis vezes no espaço de um ano de tratamento.<sup>2</sup> Nos pacientes que se mantiverem com exames normais durante o tratamento, a decisão de realizar a biópsia deve ser tomada, em bases individuais, devendo ser programada, após dose acumulada entre 3,5 a 4,0g, e em sequência, a cada 1,5 g a mais de dose acumulada.<sup>2</sup>

As alterações histológicas hepáticas relacionadas à terapêutica com metotrexato devem ser interpretadas por patologista com experiência no campo. As recomendações por continuidade ou não do tratamento com o MTX devem levar em consideração a interpretação dos achados e classificação seguinte:<sup>1</sup>

Grau I — tecido hepático normal, ou infiltração gordurosa leve e inflamação do espaço porta leve;

Grau II — infiltração gordurosa moderada a grave; inflamação do espaço porta moderado a grave;

Grau IIIA — presença de fibrose leve;

Grau IIIB — presença de fibrose moderada a grave;

Grau IV — presença de cirrose hepática;

A decisão clínica, em resposta aos achados acima, deve pautar-se pela seguinte recomendação:<sup>2</sup>

1 — pacientes com alterações detectadas de Grau I ou II podem continuar a receber o MTX;

2 — pacientes com alterações de Grau IIIA podem continuar a receber o MTX, mas devem repetir a biópsia hepática após seis meses. Porém, terapêutica alternativa deve ser levada em consideração;

3 — pacientes com alterações detectadas de Grau IIIB e Grau IV devem interromper a terapêutica com MTX e ser acompanhados com controles periódicos e especializados.

Aithal e cols (2004)<sup>9</sup> questionam a necessidade de biópsias hepáticas seriadas quando se usa baixa dose semanal de MTX ( $\leq 20$ mg/semana), baseando-se em achados de muito baixa frequência de fibrose hepática quando o uso semanal de MTX está dentro destes limites. Os cofatores de hepatotoxicidade, como o consumo de álcool, devem ser valorizados com rigor.

### Esquema terapêutico

O metotrexato pode ser disponibilizado sob a forma de comprimidos de 2,5 mg ou sob a forma de solução injetável de 2ml, no qual contém 50 mg da droga, para uso intramuscular ou endovenoso ou subcutâneo. A tomada da medicação pode ser prescrita para uma única dose semanal ou a subdivisão da dose em três tomadas, com intervalo de 12 horas. Em função da maior toxicidade, a dose não deve ser subdividida em tomadas diárias. Os esquemas terapêuticos são ajustados a cada paciente e especial atenção é dada a pacientes idosos com terapêuticas concomitantes, graças às interações medicamentosas possíveis. Derivados sulfamidicos não devem ser utilizados em concomitância ao tratamento com metotrexato.

A dose inicial situa-se entre 5,0 a 10,0 mg/semana e a dose subsequente, apenas prescrita após análise do hemograma a ser realizado após cinco dias da prescrição inicial. A dose semanal pode ser incrementada em 2,5 a 5,0 mg, a

cada semana, sempre com o controle com hemograma.<sup>1</sup> A dose total semanal necessária, raramente excede 30mg.

Depois que a eficácia terapêutica for obtida e o quadro dermatológico/articular estiver estabilizado, inicia-se a redução da dose, até se atingir o equilíbrio, entre a menor dose possível e o efeito terapêutico desejável. Tratamentos tópicos concomitantes são desejáveis, posto que podem auxiliar na obtenção de resultados terapêuticos mais precoces. O metotrexato ainda pode ser combinado com fototerapia, tipo PUVA ou UVB, e, particularmente, com imunobiológicos que possuem na sua fórmula molécula quimérica. A combinação terapêutica com acitretina proporciona resultados terapêuticos mais rapidamente, porém há sinergismos no potencial hepatotóxico exercido por cada droga individualmente; portanto, devem ser utilizadas por curto período e com maior vigilância sobre as enzimas hepáticas.<sup>2</sup>

É sabido que a resposta terapêutica ao MTX relaciona-se com as características individuais do paciente. Nesse sentido, Warren e cols (2008)<sup>10</sup> estudaram a resposta clínica ao MTX, segundo o polimorfismo genético dos pacientes em relação aos genes envolvidos no metabolismo do MTX. Entretanto, após análise de 374 pacientes, os autores não encontraram elementos para prever o bom ou mal respondedor ao tratamento da psoríase com MTX, com base nas análises genéticas realizadas.

### Interações medicamentosas

O paciente deve ser orientado a informar aos demais médicos sobre a terapêutica com metotrexato. Vigilância periódica deve ser exercida sobre este item.

1 — Drogas que aumentam o nível plasmático do metotrexato:<sup>1</sup>

- Salicilatos — diminuem a excreção renal do MTX.

Aumentam a fração livre do fármaco (MTX);

- AINH - diminuem a excreção renal do MTX.

Aumentam a fração livre do fármaco;

• Sulfonamidas — diminuem a excreção renal do MTX. Aumentam a fração livre do fármaco;

• Dipiridamol — aumentam o acúmulo intracelular do MTX;

• Probenicida — diminuem a excreção renal do MTX. Aumenta o acúmulo intracelular;

• Cloranfenicol, Fenotiazinas, Fenitoína, Tetraciclina — Aumentam a fração livre do MTX por diminui-

ção da ligação do mesmo com proteínas transportadoras.

2 — Drogas que simultaneamente inibem a síntese de folatos, aumentando a toxicidade hematológica do MTX:

- Trimetoprima — inibição da dihidrofolato redutase;
- Sulfonamídicos — inibição da dihidropteorato sintetase;
- Dapsona - inibição da dihidropteorato sintetase.

3 — Drogas que tem o mesmo órgão alvo, podendo ampliar, sinergicamente, a hepatotoxicidade:

- Retinoides sistêmicos — órgão alvo comum — fígado.
- Álcool - órgão alvo comum — fígado.

### Síntese

Eficácia do MTX

Reduz PASI em 75 em 60% dos casos, entre 4 a 8 semanas de tratamento;

Reduz gravidade em 50%, em pelo menos 75% dos casos;

Dose: Oral ou IM ou SC;

Semanal. Entre 7,5 — 30mg/Semana;

Crianças: 0,2 a 0,4 mg/Kg/Semana.

### Efeitos adversos do MTX

Teratogenicidade;  
 Mielossupressão;  
 Hepatotoxicidade;  
 Aguda — Incomum;  
 Crônica — Previsível;  
 Fibrose Pulmonar (idiossincrásica);  
 Alterações GI;  
 Infecções;  
 Malignidades: linfoma.

### Contraindicações do MTX

- Absolutas: gravidez, lactação; cirrose hepática; infecção hepática ativa; insuficiência hepática e renal  
 -Relativas:  
 Alterações hematológicas; imunodeficiências;  
 Alcoolismo; fármacos hepatotóxicos concomitantes;  
*diabetes mellitus*; obesidade e pacientes idosos.

### Regras Gerais do MTX

- Dose oral semanal ou injetável (IM ou SC) semanal;  
 - Controle laboratorial periódico;  
 - Considerar biópsia hepática;  
 - Valorizar interação medicamentosa;  
 - Considerar uso do ácido fólico 1,0 a 5,0 mg/dia. ☞

## REFERÊNCIAS

1. Callen JP, Kulp-Shorten CL, Wolverton SE. Metotrexate. In: Wolverton SE, editor. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Philadelphia: W B Saunders Company; 2001. p. 147-64.
2. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach H, et al. Metotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:478-85.
3. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity: effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci*. 1951;221:176-82.
4. Ryan TJ, Vickers HR, Salem SN, et al. The treatment of psoriasis with acid folic antagonists. *Br J Dermatol*. 1964; 76: 555-64.
5. Weinstein GD. Methotrexate. *Ann Intern Med*. 1977;86:199-204.
6. Jeffes EWB III, McCullough JL, Pittelkow MR et al. Methotrexate therapy of psoriasis. Differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol*. 1995;104:183-8.
7. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane database syst. rev.* (online). 2009;1:CD000951.
8. McKenna KE, Burrows D. Pulmonary toxicity after methotrexate therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:24-7.
9. Aithal GP, Haugk B, Das S et al. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19:391-9.
10. Warren RB, Smith RL, Campalani E et al. Outcomes of methotrexate therapy for psoriasis and relationship to genetic polymorphisms. *Br J Dermatol*. 2009;160:438-41.