

## Metotrexato na Psoríase

**Rivânia Consuelo G. da S. M. Chagas**

Universidade Severino Sombra, Centro de Ciências da Saúde,  
Departamento de Medicina  
riconsuelo20@hotmail.com

**Rilza Beatriz G. de A. Coutinho**

Hospital Geral de Bonsucesso, Centro de Dermatologia,  
Ambulatório de Imunossuppressores  
coutinhob@ymail.com.br

**Resumo:** *O propósito deste estudo descritivo foi avaliar a utilização do metotrexato na psoríase nos pacientes do ambulatório de imunossuppressores, avaliando os seus efeitos e eficácia do tratamento. Casuística e Metodologia: O estudo foi realizado entre janeiro de 2007 a dezembro de 2009, sendo avaliados cento e quarenta e seis prontuários, destes quarenta e dois pacientes tiveram a indicação de uso de metotrexato no diagnóstico de psoríase. Foram incluídos no estudo pacientes com psoríase em placas disseminada, psoríase palmo - plantar sem resposta à terapia tópica ou à acitretina; presença de psoríase artropática; eritrodermia psorásica. Foram excluídos pacientes com: hepatopatia, alcoolismo, sorologia positiva para hepatite C, B, ou HIV; gestantes; indivíduos com menos de 18 anos; insuficiência renal; doenças linfoproliferativas ou hematológicas. A dose do medicamento foi iniciada com a dose 5 mg, sendo aumentada a dose conforme os exames laboratoriais e a resposta ao tratamento. A média da dose cumulativa total de metotrexate foi de  $243,9 \pm 348,3$  mg (mediana 108 mg). A dose semanal média foi de  $10 \pm 5$  mg. Conclusões: O metotrexato é um medicamento barato, com boa adesão. No entanto, deve-se estar atento aos efeitos adversos e exames laboratoriais, para isto deve ser feito um acompanhamento individual e seriado.*

**Palavras-chaves:** *Metotrexato. Estudo descritivo. Psoríase. Dose. Efeito adverso.*

## Methotrexate in Psoriasis

**Abstract:** *The purpose of this descriptive study was to evaluate the use of methotrexate in psoriasis patients in the outpatient immunosuppressive effects and evaluating their effectiveness. The study was conducted between January 2007 and December 2009 were evaluated one hundred forty-six records, these forty-two patients had indication of the use of methotrexate in the diagnosis of psoriasis. The study included patients with widespread plaque psoriasis, palmoplantar psoriasis unresponsive to topical therapy or acitretin, presence of arthritic psoriasis, erythroderma psoriasis. We excluded patients with: liver disease, alcoholism, positive serology for hepatitis C, B, or HIV, women, people*

*under 18 years, renal failure, lymphoproliferative disorders or hematologic diseases. The dose of the drug was started with the 5 mg dose, the dose being increased as laboratory tests and response to treatment. The mean total cumulative dose of methotrexate was  $243.9 \pm 348.3$  mg (median 108 mg). The average weekly dose was  $10 \pm 5$  mg. Methotrexate is a cheap product, good adherence. However, one must be aware of the adverse effects and laboratorias examinations, this should be done for individual monitoring and show.*

**Keywords:** *Methotrexate. Descriptive study. Psoriasis. Dosage. Adverse effects.*

## Introdução

A psoríase é uma doença inflamatória, cutâneo - articular, crônica e recorrente que se caracteriza por hiperplasia epidérmica, ciclo evolutivo acelerado dos ceratinócitos associados à ativação do sistema imune (Azulay, 2006). Na pele caracteriza-se por placas eritemato-descamativas em geral múltiplas. Acomete áreas extensoras e o couro cabeludo, e em certas circunstâncias, a pele, de maneira generalizada, a eritrodermia. Nas articulações, ataca a inserção dos tendões, com dor e inflamação, seguindo-se de deformidade articular, principalmente nas pequenas articulações (SBD, 2009).

Tem distribuição universal, com prevalência de 1 a 3%, dependendo da população em estudo, sendo rara em negros. Há dois picos de incidência: um antes dos 30 anos e o outro aos 65 anos. É mais freqüente na terceira década e, quando ocorre antes dos 30 anos tem um pior prognóstico (SBD, 2009).

De causa desconhecida, sabe-se que tem uma base hereditária, provavelmente multifatorial, o que significa dizer sua herança é poligênica e requer fatores ambientais para a sua expressão. Dentre os fatores desencadeantes e agravantes podemos citar: trauma, luz solar, infecção álcool, HIV, drogas, fatores psicogênicos ou emocionais, fatores endócrinos e tabagismo.

O tratamento da psoríase abrange desde tratamento tópico, fototerapia, agentes imunomoduladores e imunossuppressores. Nas formas mais graves de psoríase, como eritrodérmica, psoríase artropática, psoríase pustulosa aguda, psoríase em placas disseminada, em geral o tratamento sistêmico é indicado. Aqueles casos com má resposta à terapia tópica ou fototerapia, ao tratamento com retinóides, ou casos com prejuízo importante do convívio social, mesmo que a área corporal acometida seja limitada, com índice de severidade da área da psoríase - PASI (Psoriasis Area Severity Index) menor que 10 (Azulay, 2006).

O metotrexate é considerado um medicamento imunossupressor da classe dos antimetabolitos, um antagonista do metabolismo do ácido folínico.

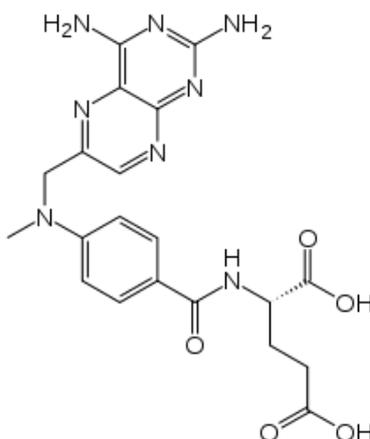


Figura 1. Molécula do metotrexate.

Seu mecanismo de ação se dá pela inibição competitiva da dihidrofolato redutase, que sintetiza o tetrahydrofolato; portanto inibe a síntese de purinas e conseqüentemente, a síntese de RNA e DNA, durante a fase S do ciclo celular (Jones & Patel, 2000). Segundo o Consenso de Psoríase pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2006, o metotrexate é um dos medicamentos de primeira escolha indicados para o tratamento da psoríase disseminada.

### Casuística e Metodologia

Entre janeiro de 2007 a dezembro de 2009, foram analisados cento e quarenta e seis prontuários de pacientes portadores de psoríase, do ambulatório de Imunossupressores do Serviço de Dermatologia do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB). Foram selecionados pacientes nos quais a terapia com metotrexate foi indicada, ou seja, 42 pacientes.

### Critério de Exclusão/Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com psoríase em placas disseminada, psoríase palmo - plantar sem resposta à terapia tópica ou à acitretina; presença de psoríase artropática; eritrodermia psorásica. Foram excluídos pacientes com: hepatopatia, alcoolismo, sorologia positiva para hepatite C, B, ou HIV; gestantes; indivíduos com menos de 18 anos; insuficiência renal; doenças linfoproliferativas ou hematológicas.

### Avaliação Laboratorial

Antes da terapia, foram realizados hemograma, dosagem de glicemia, uréia, creatinina, ácido úrico; hepatograma, lipidograma; dosagem de sódio, potássio; sorologias para hepatite A, B, C; sorologia anti-HIV; beta HCG; radiografia de tórax; PPD; PSA em homens; avaliação pela ginecologia em mulheres, para rastreamento de câncer de mama e de colo de útero (SBD, 2009; Jones & Patel, 2000).

## Esquema de Tratamento

O metotrexate foi administrado uma vez por semana, em dose inicial de teste de 5 mg, em duas tomadas 12/12 horas. Uma a duas semanas depois, houve a realização de hemograma e hepatograma para detecção de efeitos tóxicos imediatos. Com esta primeira avaliação normal, segue-se o aumento da dose de 2,5 mg/ semana até atingir máximo de 15 a 20mg/semana em até três tomadas. A cada aumento da dose, repetia-se o hemograma e o hepatograma cada duas semanas. A partir de dose de 10mg/semana, caso o paciente estivesse melhorando, esta dose mantinha-se por 4 a 6 semanas, à medida que as lesões fossem desaparecendo. Após controle clínico das lesões, prosseguia-se com retirada gradual até dose mínima de manutenção. O uso de metotrexate continuou até a dose cumulativa máxima de 1,5 g (SBD, 2009; Berends et al., 2008).

## Resultados

Foram estudados 42 pacientes, com indicação ao uso de metotrexate, sendo 23 homens (55%) e 19 mulheres (45%). Ao avaliarmos a faixa etária (Figura 1), houve uma predominância dos adultos principalmente entre 41 a 60 anos (57%), com média de  $49 \pm 13$  anos (média  $\pm$  DP) (Figura 2).

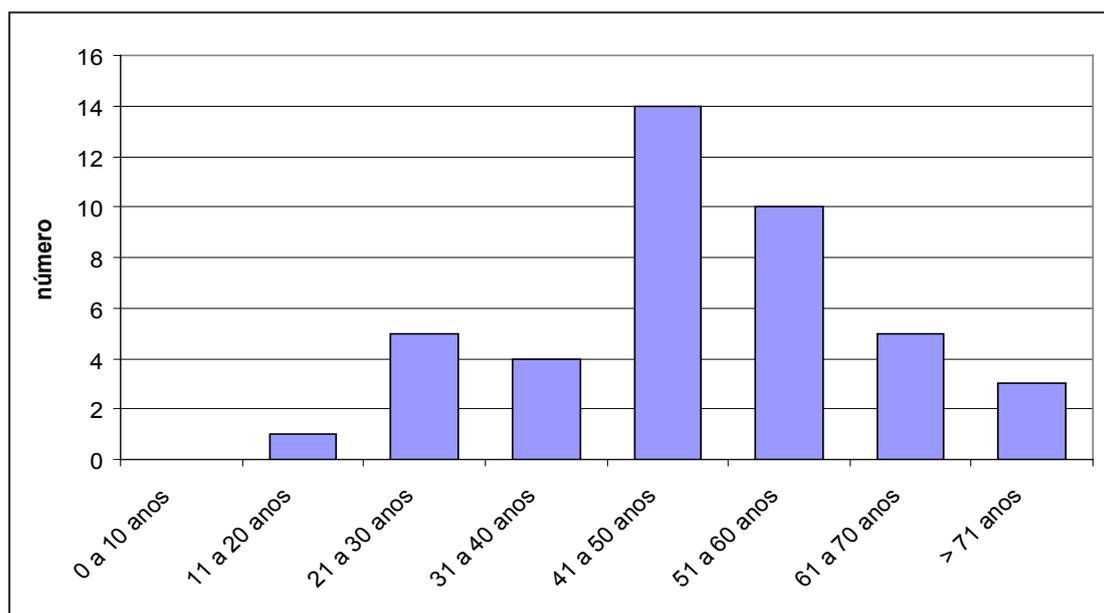


Figura 2: Distribuição dos pacientes portadores de psoríase em uso de metotrexate.

Quanto às profissões houve uma prevalência de donas-de-casa (17%), aposentados (12%), comerciantes (7%), além de outros (Tabela 1).

Tabela 1 - Profissão dos pacientes

Profissão	Número	%
Dona de casa	7	17
Aposentado	5	12
Comerciante	3	7
Vendedor	3	7
Outros	24	57
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

Quanto às formas clínicas (Tabela 2), houve predomínio de psoríase em placas (40%), seguindo a psoríase em placas disseminada (23%), psoríase palmo-plantar (14%), artrite psoriásica (2%) e sete pacientes apresentaram associação de formas clínicas (Tabela 3).

Tabela 2 - Formas clínicas de psoríase

Formas clínicas	Número	%
Psoríase em placas	17	40
Psoríase em placas disseminada	11	23
Palmo – plantar	6	14
Artrite psoríase	1	2
Associação	7	21
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

Tabela 3 - Associação de formas clínicas de psoríase

Associações	Número	%
PustulTosa+ palmo plantar	2	30
Em placas + artrite psoríase	1	14
Gotas + couro cabeludo	1	14
Ungueal + plantar	1	14
Gotas + artrite psoriásica	1	14
Ungueal+ em placas	1	14
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>100</b>

A média da dose cumulativa total de metotrexate foi de  $243,9 \pm 348,3$  mg (mediana 108 mg). A dose semanal média foi de  $10 \pm 5$  mg. Mesmo com a dose cumulativa máxima limite de 1,5g, um paciente a ultrapassou, chegando a 1860 mg, pois empregou a medicação por conta própria. O metotrexate foi suspenso e o paciente apresentou elevação das enzimas hepáticas, que retornaram aos níveis normais.

**Tabela 4 - Efeitos adversos observados durante a terapia com metotrexate**

Efeitos Adversos	Número	%
Não	24	58
Aumento das transaminases	6	14
Prurido	3	7
Piora da artrite	2	5
Leucopenia	1	2
Aumento das bilirrubinas	1	2
Ignorado	5	12
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

Analisando os efeitos adversos do medicamento, 58% não apresentaram nenhum efeito ou não relataram. Os demais referiram alguns sintomas ou foram detectadas alterações laboratoriais (Tabela 4), tais como prurido, aumento das transaminases, piora da artrite, dentre outros. Alguns pacientes tiveram o tratamento suspenso devido ao aumento de transaminases (14%) ou bilirrubinas (2%) ou por motivo do aparecimento de leucopenia (2%).

## Discussão

Segundo o consenso da SBD, 2009, cerca de 25% dos pacientes de psoríase requerem fototerapia ou tratamento sistêmico. O metotrexate é um dos medicamentos indicados com primeira escolha no tratamento sistêmico, que foi seguido no Ambulatório de Imunossuppressores do HFB.

A dose empregada para tratamento de doenças dermatológicas, geralmente é muito mais baixa do que para doenças linfoproliferativas, o que leva a uma menor frequência e severidade de efeitos adversos. Porém, em indivíduos idosos podem ser observados efeitos colaterais mais comumente. Também esta faixa etária está mais sujeita a presença de comorbidades; diabetes mellitus e obesidade, esta última constitui fator de risco para lesão hepática pelo metotrexate (Berends et al., 2008). Além disto, nos pacientes com co-morbidades ou idosos há o emprego de vários medicamentos concomitantemente, o que traz dificuldades na seleção da terapia sistêmica mais adequada, que deve ser individualizada.

A presença de aumento de transaminases em 14% dos pacientes é um dado importante e que chama atenção para o fato de que devemos ser cautelosos com o emprego deste mesmo com as doses usuais em dermatologia. Collin em seu estudo sobre 13 crianças, no qual nove pacientes tiveram suas enzimas alteradas enquanto usaram o metotrexate, as enzimas voltaram ao normal após a retirada do medicamento. (Collin et al., 2008). Nota-se que o mesmo ocorreu com 14% dos pacientes do nosso estudo, que tiveram suas enzimas alteradas, e que após a suspensão do medicamento, essas voltaram ao normal.

Elevação de duas a três vezes os limites normais de transaminases ou de apenas a enzima  $\gamma$ GT, em dois exames de controle consecutivos são considerados indicadores de hepatotoxicidade do metotrexate (Warren et al., 2005).

Quanto ao fato do emprego de doses cumulativas acima do limite de 1,5g, não é rotina do serviço, porém observamos um paciente que se automedicou com o metotrexate, no qual as transaminases estavam elevadas e estas se normalizaram com a suspensão da droga. Doses cumulativas maiores que 1,5g não estão necessariamente associadas à lesão hepática. Fatores de risco como a obesidade, têm contribuição importante no desenvolvimento de lesão hepática, atribuída à presença nestes pacientes de esteatose (Jones & Patel, 2000; Kaur et al., 2008). Kaur e colaboradores, 2008, não observaram efeitos adversos relativos à hepatotoxicidade em crianças com psoríase.

Collin e colaboradores, 2008, relataram que três pacientes dentre treze, ultrapassaram a dose, entretanto esses tiveram boa resposta e não demonstraram efeito adverso ao uso da droga.

Na avaliação antes do tratamento, não foi feito o uso do PASI, devido a dificuldades operacionais, tomando a avaliação do desfecho melhora clínica/remissão da doença um caráter subjetivo. No entanto, dos quarenta e dois pacientes, dezesseis tiveram melhora boa a moderada dos sinais e sintomas, com redução gradual do metotrexate ou até sua suspensão, mantendo-se controlados apenas com tratamento tópico.

## **Conclusões**

É um medicamento barato, de fácil administração, que entretanto exige controle estrito de efeitos adversos por meio de exames laboratoriais, pois tem potencial hepatotóxico importante. Naqueles pacientes com co-morbidades, deve-se pesar o risco-benefício do seu emprego e se a unidade de saúde pode oferecer suporte no caso de surgimento de efeito adverso.

Podemos observar neste estudo descritivo sobre o uso de metotrexate na psoríase, que devemos ter cautela ao indicar este medicamento. Fazendo seleção criteriosa dos casos, efetuando exames pré-tratamento e seriados, orientando o paciente adequadamente para uma boa adesão, obtém-se boa resposta e segurança no seu emprego.

## Referências

- Azulay RD. (2006). *Dermatologia / Rubem David Azulay- 4º Ed.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Consenso Brasileiro de Psoríase 2009/ Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), 1º Ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia.
- Jones KW & Patel SR. (2000) A Family Physician's Guide to Monitoring Methotrexate. *American Family Physician.* 62 (7): 1607-1612.
- Berends MAM et al (2008). Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther.* 24: 805–811.
- Warren RB et al (2008). Outcomes of Methotrexate therapy for psoriasis and relationship to genetic polymorphisms. *British Journal of Dermatology* 2009. *Journal Compilation.* 438-441.
- Georgouras KE, Zagarella SS, Cains GD, Brown PJ. (1997). Systemic treatment of severe psoriasis. *Austral J Dermat.* 38:171-82
- Collin B, Vani A, Ogboli M & Mossi C. (2008). *Journal compilation-Clinical and Experimental Dermatology.* 34: 295-298.
- Kaur I, Dogra S, Dipankar DNB, Kanwar AJ. (2008). *Pediatric Dermatology.* 25 (2): 184-188.