

PSORÍASE**TRATAMENTO COM METOTREXATE****Maria Lúcia de Souza Gullino Pinto *****Daniela Guedes Pellegrino *****Gilberto Batisti Filho ******Walter Pinto Neto ******Prof. Dr. Luiz Henrique Camargo Paschoal *****

PINTO, M.L.S.G.; PELLEGRINO, D.G.; BATISTI FILHO, G.; PINTO NETO, W.; PASCHOAL, L.H.C. - Psoríase tratamento com Metotrexate.

RESUMO: O uso de tratamento sistêmico para psoríase tem sido considerado em pacientes com forma severa e incapacitantes da doença que justificam o uso do tratamento que tem substancial risco de toxicidade. Em pacientes que requerem terapia sistêmica é sensato alternar tratamentos para reduzir toxicidade cumulativa de cada tipo de tratamento. (6)

DESCRITORES: Metotrexate, psoríase

INTRODUÇÃO

A patogênese da psoríase é obscura. É determinada geneticamente porém a forma precisa da herança não foi definida. (6)

A psoríase é manifestada por placa eritemato-descamativa, principalmente em regiões extensoras. Pode afetar todo o tegumento e é então chamada de psoríase eritrodérmica ou esfoliativa. (6)

Para tratar psoríase localizada usa-se normalmente corticosteróides tópicos. É útil o uso de fototerapia com ultravioleta com ou sem uso tópico de alcatrão da hulha. Para formas mais graves usa-se frequentemente uma terapia sistêmica. (6) Formas de tratamento sistêmico para psoríase severa: ciclosporina, metoxalen, ondas longas de irradiação ultravioleta A (fototerapia PUVA), etretinato, metotrexate, hidroxiuréia e azatioprina. (6)

A meta da terapia no tratamento da psoríase é diminuir o grau de proliferação epidérmica e inflamação. (6)

METOTREXATE - Em 1951, Gubner descobriu que um ácido fólico (aminopterim) era útil no tratamento da psoríase severa, porém a utilidade desta droga foi limitada pela sua toxicidade, sendo substituída por uma droga de estrutura análoga, o metotrexate (MTX). (11)

MECANISMO DE AÇÃO - O metotrexate compete com o ácido fólico pela enzima desidrofolato redutase, inibindo a formação de tetraidrofolato, que é requerido para a síntese de timidina. Interferindo na produção de timidina, a síntese do DNA ou a fase S do ciclo celular é inibida, cessando, portanto, a divisão celular (11).

Com o aumento da atividade miótica, mais células epidérmicas com psoríase estão presentes na fase S do ciclo celular, fazendo com que elas fiquem mais susceptíveis a metotrexate do que as células epidérmicas. Outros tecidos com rápida proliferação como o trato gastrointestinal, medula óssea e raiz do cabelo estarão também susceptíveis a ação inibitória do metotrexate. (11)

* Residentes do Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC

** Médicos formados pela Faculdade de Medicina do ABC

*** Coordenador: Chefe da Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC

Este trabalho foi realizado no Serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC

O metotrexate, que é um inibidor da função celular, tem também sido usado para inibição da quimiotaxia para neutrófilos em psoríase. O modo de ação para isto não está bem resolvido.(11)

Os linfócitos ativados em vários tecidos como linfonodos,baço, sangue e pele são um importante alvo da terapia com MTX em baixas dosagens. As células linfóides alvo são muito sensíveis quando comparadas às células epiteliais. Para haver um benefício da terapia com o MTX, o número final de células linfóides após uma semana da dose de MTX, isto é, bem próximo à dose seguinte, deve ser menor do que antes da primeira dose. A cada dose subsequente diminui o número de linfócitos e ao mesmo tempo há uma melhora da placa psoriática.(4)

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO - Pode ser usado por via oral (VO), intramuscular (IM),endovenoso (EV), ou subcutâneo (SC). (6,12)

Estudos utilizando o uso tópico do MTX demonstram que não há melhora na doença, devido a inadequada absorção percutânea e a concentração sistêmica insuficiente para alcançar a inibição da quimiotaxia para neutrófilos.(11)

Análises recentes indicam que a administração subcutânea de MTX tem certas vantagens sobre as vias oral e intramuscular.(12).

À dosagens menores de MTX (7,5 mg/m²), o pico plasmático de concentração por administração (SC) e oral foram aproximadamente iguais. À injeções maiores (40 mg/m²), injeções (SC) produziram alto pico de concentração sérica. As injeções foram bem toleradas e não houve toxicidade local. (12)

A administração (IM) pode ocasionar náuseas no paciente, o que não ocorre com a administração (SC) do MTX. As injeções (SC) são pouco dolorosas e mais fáceis para administrar do que as (IM). O preço das injeções de MTX é consideravelmente mais baixo do que dos comprimidos.(12)

POSOLOGIA - Há duas tabelas de dosagens do MTX no tratamento da psoríase:

- a) Uma única dose semanal; oral, (IM), (EV) ou (SC);
- b) Regime de dose tripla: 3 doses orais/semana, dadas em intervalos de 12 horas.

Antes de iniciar a terapia o paciente recebe uma dose de 5mg para teste por (VO), (IM), (EV) ou (SC) para detectar qualquer reação de sensibilidade.(11)

O regime de dose única semanal começa com 5 a 7,5mg. A dose é elevada em 2,5 a 5mg de aumento por semana.Para o regime de dose oral tripla, a terapia começa com 2,5mg a cada 12 horas. A dose é aumentada de 2,5mg a cada semana. (11)

Após alcançado um clareamento extensivo, a diminuição gradual na dose permite determinar a dose de manutenção mais baixa.(11) Pacientes com doses de manutenção baixas,podem se beneficiar de interrupções regulares do regime de MTX, mostrando redução na dose cumulativa e na hepatotoxicidade.(2)

A via parenteral é reservada para pacientes não cooperativos.(11)

Em casos de sinais de superdosagem (ulcerações de boca, hemorragia gastrointestinal, agranulocitose), trata-se com o antídoto sal sódico de ácido fólico (leucovorim).

INDICAÇÃO - O MTX é geralmente reservado para pacientes com psoríase severa que não respondem a terapias convencionais (esteróides, derivados do carvão, etc.). É também indicado nos seguintes casos:

- a) psoríase artrítica;
- b) psoríase eritrodérmica;
- c) psoríase pustular aguda;
- d) psoríase pustular localizada;
- e) psoríase em locais do corpo que impedem o trabalho;
- f) psoríase extensa. (11)

➤ **FATORES DE RISCO PARA TRATAMENTO COM MTX:**

- a) função hepática ou renal anormal;
- b) gravidez ou amamentação;
- c) hepatite;
- d) cirrose;
- e) imunossupressão (AIDS);
- f) úlcera péptica;
- g) consumo excessivo de álcool;
- h) atividade infecciosa;
- i) prévia exposição arsênica
- j) obesidade;
- k) diabetes mellitus;
- l) pacientes não complacentes.

As contra indicações são deixadas de lado se o benefício da terapia for superior aos riscos. (11)

PARÂMETROS DE MONITORIZAÇÃO -

Hemograma (contagem de glóbulos e plaquetas): deve ser feito uma vez por mês, enquanto o paciente receber MTX. (11,7) Urina I, BUN, Clearance de creatinina, testes de função hepática (TGO, TGP, TP, AP, albumina, FA) devem ser feitos a cada três ou quatro meses. Alta doses de MTX levam a aumento nos níveis de enzimas hepáticas. A descontinuação da terapia por uma ou duas semanas normalmente resulta em retorno aos níveis e o MTX pode ser reiniciado com dosagens das enzimas semanalmente por algum tempo. (11)

É frequentemente recomendado a obtenção de uma biópsia hepática antes do tratamento ou dentro de 2 a 4 meses após iniciada a terapia, e deve ser repetida após a administração de cada 1,5g de MTX. Porém uma pesquisa internacional sobre tratamento de psoríase severa revelou que aproximadamente 50% dos pacientes tratados com MTX nunca sofreram biópsia hepática. (9)

Enquanto a biópsia hepática é um procedimento seguro, pode cursar com sérias complicações, como hemorragia subcapsular, edema intraperitoneal, perfuração de vesícula biliar, bile peritonite e pneumotórax. Tem-se um risco de 1,5 em 1000 procedimentos e mortalidade de aproximadamente 0,03%. (3)

Os testes de função hepática ou biópsia na detecção de hepatotoxicidade associada à terapia com o MTX é controverso. A probabilidade de haver resultados anormais de biópsia hepática em indivíduos com resultados de testes de função hepática negativos é relativamente pequena. (9)

Estudos de propeptídios aminoterminais de procolágeno do tipo III (PIII NP) mostram que esta é a melhor proposta para uma redução das necessidades de biópsia hepática. Este pode ser usado para obter uma visão dinâmica do processo que pode levar a uma fibrose hepática em pacientes tratados com metotrexate. Ele não pode refletir diretamente a histologia do fígado, mas quanto mais severo é o dano hepático, mais alta é a sua concentração no soro (é inespecífico). Se o PIII NP é normal, parece não haver grande risco de fibrose ou cirrose. Propõe-se sua investigação pelo menos três vezes ao ano. (8)

Uma radiografia de tórax é recomendada a cada ano para se certificar de que não há toxicidade pulmonar proveniente da terapia com MTX ou o desenvolvimento de outra patologia pulmonar. (11)

INTERAÇÃO COM OUTRAS DROGAS -

Barbitúricos, fenilbutazona, probenecid, salicilatos e sulfonamidas levam a um deslocamento do MTX para proteína plasmática, ocasionando aumento da concentração livre de MTX, ativando-o. (11)

Fenilbutazona, probenecid, salicilatos, sulfonamidas, penicilina e anti-inflamatórios não hormonais reduzem a excreção normal, prolongando a vida média sérica do MTX. (11,7)

Dipiridamina leva a acúmulo intracelular de MTX, ocasionando efeito prolongado. (11)

REAÇÕES ADVERSAS - Os efeitos adversos mais comuns são mal estar, náusea, leucopenia e diminuição dos níveis séricos de folato. A gravidade das reações é parcialmente dose relativa e reversíveis se a dose for ajustada. Porém, em alguns casos é necessária a descontinuação do tratamento. (11,2)

MEDULA ÓSSEA - Todos os tipos celulares podem ser afetados, produzindo leucopenia, trombocitopenia e anemia. A incidência de neutropenia e trombocitopenia é de aproximadamente 3%. (7) Supressão da medula óssea com doses baixas de MTX é raro e, provavelmente, devido a comprometimento da função renal ou interações de drogas.

Há também pacientes mais sensíveis à droga e facilmente desenvolvem leucopenia. A maior parte das leucopenias por MTX são transitórias; o tratamento é usualmente interrompido por uma semana e reavaliado. (11,7)

TRATO GASTROINTESTINAL - Os efeitos mais comuns são náuseas, vômito, mas pode estender-se a diarreia e úlcera severa e sangrenta. (7)

FÍGADO - A hepatotoxicidade é a maior preocupação no tratamento. Toxicidade induzindo a cirrose parece ser o resultado da dose cumulativa total da droga e não da duração do tratamento. A dose semanal programada tem menor incidência em promover alterações patológicas do que as doses diárias. (11, 9)

Fatores predisponentes para desenvolvimento de cirrose hepática em pacientes usando MTX são diabetes melitus, obesidade, insuficiência cardíaca congestiva, ingestão de álcool, síndrome de Felty, idade e, ainda, fator genético foi detectado, uma combinação de antígeno A1,B8. (8)

A morfogênese da toxicidade hepática é desconhecida. Sugere-se que o MTX cause aumento do depósito lipídico no fígado, possivelmente através da interferência com a síntese de colina, relacionada com o metabolismo de folato no fígado. O álcool também pode levar à falta de folato no fígado. (8)

Em geral, a cirrose não é agressiva e pode ser continuado o uso de MTX nas doses mais baixas possíveis, evitando consumo de álcool e fazendo controles, de maneira não agressiva, com testes como PIII NP. Estudos mostram que a cirrose por MTX não é rapidamente progressiva. (8)

SISTEMA NERVOSO CENTRAL - A queixa mais comum inclui a dor de cabeça e tontura. A toxicidade do SNC por baixas doses de MTX é rara. (11)

RENAL - Ao redor de 80% do MTX administrado é excretado imutavelmente pelo rim. Há perigo de haver depósito de cristais de MTX nos túbulos renais. (11)

PULMÃO - São relatados dois modelos de doença pulmonar: o primeiro é a reação de hipersensibilidade caracterizada por pneumonite intersticial, formação granulomatosa e desenvolvimento de broncopneumonia; o segundo é a difusão alveolar e outros sinais de lesão pulmonar específica. (11)

Pneumonite aguda intersticial é o efeito colateral pulmonar mais importante durante o tratamento com MTX. Suas primeiras manifestações são dispnéia aguda, tosse seca e febre precedendo as alterações funcionais significantes. Testes de função pulmonar repetidos não contribuem para um diagnóstico precoce de pneumonites, já que estes se alteram apenas após instalada sintomatologia. (1). A larga proporção de pacientes que desenvolvem pneumonite intersticial são masculinos, fumantes, com história prévia de doença pulmonar, apesar de outros autores questionarem tal relação. (2,1)

O raio X de tórax mostra infiltrado pulmonar bilateral. Fibrose pulmonar é raramente encontrado. (11). Assim que a toxicidade for suspeitada, o tratamento deve ser interrompido. (10)

PELE - Várias manifestações dermatológicas têm sido relatadas com uso de MTX: rash maculopapular, moderada alopecia, ulceração aguda das lesões de psoríase. Pequenas queimaduras solares podem ser ativadas pelo MTX e a subsequente dermatite é usualmente mais severa do que a inicial. (11)

Carcinoma espinocelular associado ao uso de MTX no tratamento da psoríase são constatados. O MTX é uma potente droga imunossupressora, e a imunossupressão aumenta o risco do desenvolvimento do câncer de pele. (5)

REPRODUÇÃO - O MTX não deve ser usado em gestantes devido a teratogenicidade. Pacientes em idade produtiva, fazendo uso de MTX devem usar métodos contraceptivos e continuar o uso por dose semanas até o término do tratamento. (11)

Foi observado oligospermia reversível em pacientes masculinos recebendo MTX, mas não foi demonstrado que a droga afete a função ovariana. (11)

CONCLUSÃO

A seleção dos pacientes e monitorização são imprescindíveis para uma boa resposta clínica. (11)

Sempre que possível deve ser administrada a dose mais baixa e o retorno ao convencional tratamento tópico deve ser aconselhado, devido ser a dose cumulativa e não a duração do tratamento a causa da toxicidade. Num esforço para minimizar a toxicidade, alguns estudos têm demonstrado que combinações de tratamento usando MTX com psoralen ou ultravioleta A (PUVA), ultravioleta B (PUVB) ou retinóides sistêmicos são efetivos em casos resistentes, usando doses consideravelmente mais baixas de ambas as drogas do que a requerida em monoterapia. (11)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'CONNOR, G.T.; OLMSTEAD, E.; M.; ZUG, K.; BAUGHMAN, R.; D.; BECK, J.R.; DUNN, J. L.; SEAL, P.; LEWANDOWSKI, J.F. Detection of Hepatotoxicity Associated with Methotrexate Therapy for Psoriasis. *Arch Dermatol*, 1989; 125(9): 1209-17
2. JENSEN, D. B.; ALBREKTSEN, S.B.; KRAG, C. - development of Metastatic Skin Cancer During Methotrexate Therapy for psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 1989; 69:274
3. JEFFES, E.W.B.; McCULLOUGH, J.L.; PITTELKOW, M.R.; McCORMICK A.; ALMANZOR, J.; LUI, G.; DANG, M.; VOSS, J. SCHOLTZ HAUER, A.; WEINSTEIN, G.D.; - 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(2): 183-8.
4. TUNG, J. P.; MAIBACH, H.I. - The Practical of Methotrexate in Psoriasis. *Drugs*, 1990; 40(5): 697-712.
5. HASSAN, W. - Methotrexate and liver toxicity: role of surveillance liver biopsy. *Ann Rheumat Dis*, 1996; 55:273-75
6. COTTIN, V.; TÉBIB, J.; MASSONNET, B.; SOUQUET, P.J.; BERNARD, J.P. - Pulmonary Function in Patients Receiving Long-term Low dose Methotrexate. *Chest*, 1996; 109 (4) : 933-38
7. ZACKHEIN, H.S. - Subcutaneous administration of methotrexate. *J. Am Acad Dermatol*, 1992; 26(6):1008

8. MILLAN,L.S.. - Dano hepático com Tratamiento Antipsoriático con Methotrexato .Area Dermatol,1993 9(4):289-90
9. LOWE, N. J.. - Systemic Treatment of Severe Psoriasis N. Engl.J.Med 1991; 324(5):333-34.
10. SCHAWARTZ, G. F.; ANDERSON, S. T. - Methotrexate induced pneumonitis in a young woman with a rheumatoid arthritis. J. Rheumatol 1990,17:7.
11. MAYALL, B.; POGGI,G.; PARKIN,J. D.. - Neutropenia due to low-dose methotrexate therapy for psoriasis rheumatoid arthritis may be fatal.Med J.Aus,1991; 155: 480-84.
12. DOOREN-GREEBE,R.J.V,KUIPJERS A.L.A.; TERMORSHUIZEN , F.; VAN DE KERKHOF, P.C.M. - Interruption of Long-term Methotrexate Treatment in Psoriasis Acta Derm Venereol (Stockh); 1995, 75:393-39.

PINTO, M.L.S.G.; PELLEGRINO, D. G.; BATISTI FILHO, G.; PINTO NETO, W.; PASCHOAL, L.H.C. - Treatment with Methotrexate.

SUMMARY: The use of systemic treatment for psoriasis has been considered in patients with severe and incapacitating form of the disease that justified the use of the treatment which have substantial risk of toxicity. In patients who require systemic therapy, it is sensible to alternate treatments to reduce cumulative toxicity of each type of treatment. (6)

SUBJECT HEADINGS : Methotrexate, psoriasis
