

Methotrexate na Asma Grave

Munir Assaf

Professor Adjunto IV do Departamento de Medicina Clínica da UFF.

Mestre em Pneumologia da Universidade Federal Fluminense

Pulmão-RJ. Vol. 4 - n° 2; 25 à 27, 1994

Resumo

O Autor apresenta sua experiência pessoal de 13 pacientes asmáticos ambulatoriais cushingóides, considerados cortico-dependentes, acompanhados clinicamente e monitorizados funcionalmente após o uso de baixas doses de Methotrexate (MTX). Considera o MTX uma opção de reserva, segura, barata e de indiscutível eficácia no tratamento dos asmáticos graves.

Palavras Chave: Methotrexate, asma grave.

Summary

The author's personal experience in the use of low-dose Methotrexate (MTX) in 13 patients with severe bronchial asthma is presented. All the patients were corticosteroid dependent, they had iatrogenic cushing syndrome and were clinically and functionally monitored after the use of low-dose MTX. The author regards MTX as a safe, unexpensive and effective option in the treatment of severe asthma.

Key-Words: Methotrexate, Asthma, severe.

Introdução

Nossa primeira utilização de MTX em 1989, foi baseada no relato de MULLARKEY e Col.^{1,2} que conseguiu uma redução de 36, 5% da dose de prednisona dos asmáticos cortico-dependentes. Nesta ocasião uma de nossas pacientes vinha utilizando 60 a 80mg diários de prednisona, já com vários efeitos colaterais, associando diversas medicações preconizadas para alívio de broncoespasmo em doses crescentes sem obter um resultado satisfatório para sua vida cotidiana. Na prática, o que se observa é o esgotamento das drogas usuais na asma grave sem melhora efetiva desses pacientes. Verificamos como é comum entre os asmáticos trocar, associar, substituir nomes co-

merciais. Esses pacientes possuem um arquivo particular de receitas dos vários médicos que percorrem pela cidade. Tivemos oportunidade de observar mais dois asmáticos portadores de artrite reumatóide, que após serem medicados com 10mg semanais de MTX, suspenderam a corticoterapia antes necessária. Devido a isto, passei da curiosidade literária para a prática médica atuante no uso do MTX.

Em vista da importância e gravidade desses casos, inicialmente apenas observados clinicamente, resolvemos testar o MTX em outros 10 pacientes com avaliação funcional respiratória.

Material e Métodos:

No período de agosto 91 a maio 93 selecionamos 10 asmáticos graves, 4 mulheres e 6 homens, sendo 3 fumantes, cuja idade variou de 25 a 60 anos, cortico-dependentes com dose mínima de 10 a 20mg de prednisona ou similar (dexametasona) há mais de 2 anos, além da freqüente necessidade de doses mais elevadas em ocasião das descompensações.

Todos os pacientes foram submetidos a espirometria antes do início do tratamento com o MTX na dose semanal única de 7,5mg. O aparelho utilizado foi o "PULMONARY FUNCTION ANALYZER - MONAGAN 403", que oferece os seguintes valores: CVF, VEF1, PEAK FLOW e VVM. O MANAGHAN 403, não consta da lista de espirômetros recomendados da ATS (American Thoracic Society)¹⁴. Embora reconheçamos sua margem de erros dos seus valores, não invalida a nossa finalidade fundamental que seria observar mesmo grosseiramente a atuação efetiva do MTX. Não houve interrupção na alteração da corticoterapia em uso pelos pacientes. Realizamos a monitorização mensal através do exame clínico e da notificação do PEAK FLOW (PF) com o "Mini-WRIGHT PEAK FLOW METER" durante o período de 6 meses. Apenas 5 pacientes repetiram a espirometria após 6 meses de MTX (Quadro 1, 2).

Os exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos realizados

durante o tratamento de 5 pacientes foram inexpressivos.

Excluímos criteriosamente do estudo os pacientes com passado ou história de doença hepatorenal, hematológica, intestinal, diabetes e alcoolismo importante.

Estamos desenvolvendo o trabalho com mais três casos em andamento.

Comentário:

Uso do MTX em reumatologia, especialmente em artrite reumatóide e psoriásica vem aumentando notavelmente, sendo bastante animador, pois nas doses baixas preconizadas oferece além da boa resposta clínica, poucos para-efeitos em relação ao seu longo período necessário^{3,4,7}.

Na literatura a dose preconizada e comprovadamente eficaz é de 7,5mg a 15mg semanais, tendo sido estendida por Mullarkey e Col.^{1,2} aos asmáticos cortico-dependentes.

A dose para obtermos uma efetividade anti-inflamatória com MTX ou outros antimetabólicos é bem menor que a dose imunossupressiva usada em neoplasias. O objetivo maior a tratar seria o fator inflamatório das vias aéreas, importante na hiperatividade brônquica destes pacientes. O MTX parece inibir a ação do C5a e dos leucotrienos, diminuindo assim a quimiotaxia e o acúmulo dos neutrófilos, e conseqüentemente o componente inflamatório da lesão^{9,10}. Agiria como substituto ou redutor da corticoterapia desses asmáticos graves.

Outras medicações anti-inflamatórias, tais como, azothioprina, 6-mercaptopurina, colchicina, sais de ouro e mais recentemente os inibidores de prostaglandinas apresentaram também resultados variáveis nos asmáticos⁹.

Nove dos dez pacientes monitorizados, apresentaram melhora clínica (diminuição da dispnéia) coincidente com a melhora da ausculta pulmonar de grave resistência aérea, isto é, tempo expiratório longo e ruidoso. Um paciente referiu após três tentativas do uso do MTX, chiado,

tosse e maior desconforto respiratório, embora o PF realizado na residência não mostrou alteração significativa.

Embora exista muita controvérsia na literatura quanto a eficácia e segurança^{6, 8} do MTX, alguns relatos inclusive de rise asmática induzida por esta droga^{5, 13}. Nove dos nossos pacientes

Os parâmetros funcionais analisados revelaram paralelismo mais fidedigno da melhora da hiperatividade brônquica com a monitorização mensal do PF, demonstrando uma elevação média de 80 a 120%, isto é, duplicou ou triplicou o valor anterior.

A CUF, VEF, VEF1/CVF (I. Tiffeneau 80%) VVM, reavaliados em 5 pacientes após 6 meses de MTX, mostraram acréscimo variável de 10 a 30% dos valores anteriores, embora os pacientes referissem maior atividade física com menor desconforto respiratório e espaçamento das intercrises noturnas.

Os para-efeitos descritos são náuseas, estomatite, ulcerações orais, rash

cutâneo pruriginoso, citopenia e lesões intersticiais de fibrose pulmonar^{4, 5}. Embora a dose baixa do MTX usada nos asmáticos na literatura seja tranquilizadora, devemos estar atentos com a interação de outras drogas potencialmente hepatonefrotóxicas, doenças hemato-lógicas, diabéticos e alcoolatras, fazendo-se necessário periódica monitorização bioquímica. Na nossa casuística tivemos um caso apresentando náuseas e rash cutâneo pruriginoso que melhorou com a descontinuidade da medicação.

Recentemente Kane e Col.¹⁵ relataram 12 casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em pacientes reumatológicos e asmáticos; 10 tinham dose acumulativas acima de 400mg de MTX, sugerindo que após longo período, haveria necessidade de verificar sua possível atuação imunossupressiva, causando possível depressão do linfócito T auxiliar ou CD4 nestes pacientes.

Sendo o MTX um antagonista do

ácido fólico, há evidências que a suplementação de 1 grama de ácido diário, diminui os efeitos colaterais, sem reduzir a sua eficácia terapêutica¹².

Observando-se o aspecto custo-benefício, houve uma redução substancial no consumo diário de broncodilatadores orais e aerosol, corticóides, cetotifeno, cromoglicato e ipatrópio, drogas usualmente indicadas em asma grave.

Apesar de se tratar de um estudo limitado, favorecendo o uso de MTX, não devemos cair na euforia de considerá-lo medicação tradicional anti-asmática.

Conclusão:

Concluimos que embora a indicação do MTX persista controvertida, restrita a esporádicas experiências pessoais, nossa vivência como médico prático atuante, permite uma conclusão provisória animadora e consideramos o MTX uma opção de reserva, segura, barata e de indiscutível efetividade e benefício para os asmáticos graves.

Quadro 1

Evolução do Peak Flow (PF) Durante o uso do MTX

| Nome | Idade | Sexo | Antes do MTX | Durante o MTX | | | | |
|-----------|-------|------|--------------|--|--------|--------|--------|--------|
| | | | | 1º Mês | 2º Mês | 3º Mês | 4º Mês | 5º mês |
| 1- J.A.D. | 55 | M | 185 | 260 | 360 | 330 | 300 | 320 |
| 2- L.A. | 45 | F | 100 | 80 | 120 | 90 | 170 | 320 |
| 3- J.S.D. | 30 | M | 150 | 170 | 190 | - | 230 | 300 |
| 4- R.L. | 35 | M | 120 | - | 300 | 350 | - | 300 |
| 5- I.A. | 49 | F | 100 | 150 | 250 | 120 | 200 | 260 |
| 6- A.R. | 54 | M | 80 | 140 | 160 | - | 120 | - |
| 7- O.D.P. | 57 | M | 100 | - | 120 | - | 130 | 160 |
| 8- H.A. | 60 | M | 60 | 110 | - | 100 | 130 | 140 |
| 9- C.G.S. | 56 | F | 120 | 180 | 110 | 150 | - | 200 |
| 10- A.N. | 25 | F | 160 - | Suspensa a medicação devido a piora clínica. | | | | |

PF = 140-110-140 (na residência)

Quadro 2

Evolução das Provas Funcionais

| | Antes do MTX | | | | | Após 6 Meses do MTX | | | | |
|---------------|--------------|--------|--------|------|--------|---------------------|--------|--------|------|--------|
| | O.D.P | C.G.S. | J.A.O. | H.A. | J.S.O. | O.D.P. | C.G.S. | J.A.O. | H.A. | J.S.D. |
| CVF (L) | 40% | 46% | 62% | 50% | 72% | 47% | 47% | 69% | 57% | 81% |
| VEF1/ CVF (L) | 28% | 25% | 47% | 36% | 46% | 33% | 48% | 63% | 43% | 63% |
| VEF1/CVF (%) | 52% | 40% | 55% | 50% | 48% | 54% | 64% | 65% | 55% | 59% |
| (Tiffeneau) | | | | | | | | | | |
| VVM (L/Min.) | 31% | 20% | 48% | 42% | 38% | 33% | 35% | 59% | 50% | 46% |
| P.F. (L/Seg.) | 98 | 120 | 185 | 61 | 150 | 163 | 200 | 320 | 140 | 300 |

Obs. Os Valores foram relacionados como percentuais dos desvios do normal com exceção do P.F. na qual os valores considerados foram os absoletos

Referências Bibliográficas

1. MULLARKEY, M.F., WEBB, D.R., PARDEE, N.E., Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1986; 56: 347-50. 2. MULLARKEY, M.F., BLUMENSTEIN, B.A., ANDRADE, W.P., BAILY, G.A., OLASON, I., WETZEL, C.E., Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. A double-blind crossover study. *N Engl J Med* 1988; 318: 603-7. 3. MULLARKEY, M.F., LAMMERT, J.K., BLUMENSTEIN, B.A., Long-term methotrexate treatment in corticosteroid-dependent asthma. *Ann Intern Med* 1990; 112: 577-81. 4. KASLOW, J.E., NOVEY, H.S., Methotrexate use for asthma: a critical appraisal. *Ann Allergy* 1989; 62: 541-5. 5. JONES, G., MIERINS, E., KARSH, J., Methotrexate-induced asthma. *Am Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 179-81. 6. ERZURUM, S.C., LEFF, J.A., COCHRAN, J.E., et al. Lack of benefit of methotrexate in severe, steroid-dependent asthma. A doubleblind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1991; 114: 353-60. 7. FERTEL, D., WANNER, A., Methotrexate: does it treat or induce asthma? (Editorial). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 1-2. 8. ANBAR, R.D., HOCH, S., Methotrexate for asthma. *Ann Intern Med.* 1991; 115: 66-67. 9. BARNES, P.J., A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med* 1989. 321; 22: 1517-1527. 10. VAN DE KERHOF, P.C.M., BAUR, F.W., MAASSEN, D.E., GROUND, R.M., Methotrexate inhibits the leukotriene B4 induced intraepidermal accumulation of polymorphonuclear leukocytes. *Br. J Dermatol* 1985; 113: 25a-5a. 11. COTT, G.R., CHERNIACH, R.M., Steroids and "steroid sparing" agents in asthma (Editorial). *N Engl J Med* 1988; 318: 634-6. 12. MORGAN, S.L., BAGOTT, J.E., VAGHN, W.H., 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. 13. DELCLAUX, B., WHITELOW, W.A., DERENNE, J.P., Methotrexate and asthma. *Chest.* 1993. 104; 4: 1307-1308. 14. NESLON, B.S., GARDER, M.R., CRAPO, O.R., JENSEN, L.R. Performance Evaluation of Contemporary Spirometers. *Chest.* 1990. 97; 2: 287-297. 15. KANE, G.G., ISRAEL, L.H., PETERS, P.S., *Pneumocystis carinii* Pneumonia and Methotrexate Therapy. *Chest*, 1993; 103-6-1923.