

Methotrexate na asma grave dependente de corticóide sistêmico

Methotrexate in the treatment of asthma

Mounir Assaf*

RESUMO

Introdução: a utilização do methotrexate (MTX) no tratamento da asma brônquica contínua controverso. O objetivo deste manuscrito é apresentar uma série de casos de asma tratados com esta medicação. **Métodos:** estudo descritivo, de uma série de casos de pacientes portadores de asma brônquica grave atendidos no ambulatório de Pneumologia do Hospital Universitário Antônio Pedro. **Resultados:** no período de março de 1993 a setembro de 2001 foram avaliados 32 pacientes portadores de asma grave em uso de MTX. Vinte e um pacientes utilizaram 7,5 mg semanais de MTX e 11 pacientes foram medicados com 15mg semanais. Após 6 meses de uso do MTX observou-se uma melhora clínica em todos os pacientes. Não houve correlação entre a melhora clínica e os achados funcionais dos pacientes. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os achados espirométricos e os achados gasométricos encontradas antes e após 6 meses de uso de MTX nos dois grupos analisados. Não foi verificada diferença na melhora funcional entre os pacientes usando 7,5 mg e os pacientes usando 15 mg semanais de MTX. Entretanto, o grupo de pacientes usando 15 mg de MTX referiu melhora clínica em relação ao grupo que usou 7,5 mg. **Conclusão:** nesta série de casos o MTX pareceu ser uma alternativa terapêutica viável e segura nos asmáticos crônicos graves corticodependentes.

ABSTRACT

Introduction: the use of methotrexate (MTX) in the treatment of bronchial asthma remains controversy. The objective of the present manuscript is to present a serie of asthma cases treated with MTX. **Methods:** descriptive study of a series of cases of patients affected by bronchial asthma handled in the ambulatory of Pneumology of Hospital Universitário Antônio Pedro. **Results:** in the period of March 1993 through September 2001, 32 patients treated with MTX were evaluated. Twenty one patients received 7,5 mg weekly and 11 patients received 15mg weekly. After 6 months of treatment with MTX all patients presented clinical improvement. There was no correlation between the clinical improvement and the respiratory function. There was no difference statistically significant between spirometric and gasometrical findings among patients before and after six months of using MTX. There was no functional difference between the group using 7,5 mg and the group using 15 mg of MTX. However patients using 15 mg of MTX referred clinical improvement. **Conclusion:** in those series of cases MTX appeared to be both a safe and viable alternative for the bearers of severe chronicle asthma corticosteroid-dependents.

Descritores: Methotrexate, asma, corticodependente.

Keywords: methotrexate, asthma, steroid-dependent.

*Departamento de Medicina Clínica (Pneumologia) da Universidade Federal Fluminense (UFF)

Endereço de correspondência: Dr. Mounir Assaf

Hospital Universitário Antônio Pedro; Rua Marquês de Paraná 303 - 7º andar Pós-Graduação em Pneumologia. Centro, Niterói, Rio de Janeiro. CEP:24030-120. Fax: (21) 27190951.

Artigo recebido para publicação no dia 25/06/2003 e aceito no dia 22/09/2003, após revisão.

Introdução

Há cerca de vinte anos o methotrexate (MTX) em baixas doses tem sido preconizado na artrite reumatóide ou psoriásica pela sua efetividade anti-inflamatória. Vários autores também demonstraram seu uso como uma alternativa animadora em outras doenças como a sarcoidose, a micose fungóide, a poliarterites, as colangiopatias, a colite ulcerativa aguda e outras enfermidades auto-imunes^(1,2).

O uso inicial do MTX na asma é atribuído a Mullarkey e cols.⁽³⁾ em 1986, em paciente com artrite psoriásica que obteve surpreendente melhora de sua asma corticodependente⁽¹⁾. Seguiram-se outras publicações na literatura mundial, com posições controversas, relacionadas a eficácia e a segurança do MTX na asma grave⁽⁴⁻⁷⁾.

Baseado nos resultados de Mullarkey e cols.⁽⁵⁾, que reduziram em até 36% a dose de prednisona em asmáticos corticodependentes, foi iniciado o uso de MTX em asmáticos graves usuários de altas doses diárias de prednisona no ambulatório de Pneumologia do Hospital Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense. A partir de uma experiência positiva já relatada anteriormente em um pequeno número de casos⁽²⁷⁾ optamos por apresentar esta série de casos com o objetivo de avaliar a melhora da sintomatologia clínica destes pacientes (medida através do espaçamento das crises de agudização), bem como a redução da medicação de manutenção utilizada e a relação com os parâmetros funcionais ventilatórios e gasométricos.

Pacientes e Métodos

Em todos os pacientes foi realizada avaliação clínica mensal, além de avaliação funcional respiratória antes e após 6 meses de utilização do MTX. A dose de methotrexate utilizada variou de acordo com a avaliação clínica do caso. Em nenhum paciente a dose utilizada ultrapassou aquela preconizada pela literatura mundial (15 mg semanais). As espirometrias foram realizadas no espirômetro computadorizado marca ANAMED modelo 4.000 PC, aprovado em estudos realizados de acordo com as normas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia⁽⁸⁾. As variáveis espirométricas analisadas foram capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação percentual entre estes dois valores (VEF_1/CVF %) e percentual previsto do fluxo expiratório forçado a 25-75% (FEF_{25-75} %). Os valores obtidos foram comparados aos valores teóricos de Knudson e cols. (1983). Os pacientes foram orientados para não utilizarem

broncodilatadores nas seis horas que antecederiam a realização da avaliação. Para a gasometria arterial utilizou-se um analisador automático de gases sanguíneo modelo ABL 30 (Radiometer Copenhagen). Os parâmetros estudados foram: pressão parcial de Oxigênio (PaO_2) e pressão parcial do Gás Carbônico ($PaCO_2$).

Exames bioquímicos (glicose, uréia, creatinina, transaminase oxalacética, transaminase pirúvica, fosfatase alcalina) e hemograma completo foram realizados antes e a cada três meses de uso do MTX.

Iniciado o MTX, foi orientada a manutenção da medicação vigente em uso pelos pacientes. A redução do corticóide foi espontânea e progressiva mediante a melhora clínica. Nas avaliações periódicas notificamos o critério de melhora, baseado na anamnese dirigida e nas modificações da ausculta pulmonar.

Não foi administrado metotrexate em asmáticos portadores de co-morbidades como hepatopatias de qualquer etiologia, insuficiência renal mesmo leve, diabetes *mellitus*, discrasias sanguíneas, história de alcoolismo, bem como em pacientes que faziam uso regular de tranqüilizantes, antidepressivos, anticonvulsivantes e anticoncepcionais. Um paciente não usou MTX após ter conhecimento dos paraefeitos da droga. Nenhum dos pacientes descritos utilizou anti-leucotrienos.

Os dados obtidos no presente estudo foram analisados utilizando-se os valores medianos e o teste não paramétrico de WILCOXON, para comparação de medidas que apresentavam acentuada variação.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local.

Resultados

Foram avaliados 32 (23 mulheres) pacientes asmáticos graves, com idade média 47 anos (21-72), que utilizavam ininterruptamente 40 a 80 mg diários de prednisona, durante um período mínimo de dois anos, na Unidade de Fisiopatologia Respiratória do Hospital Universitário Antônio Pedro, no período de Março de 1993 a Setembro de 2001. Esses pacientes foram distribuídos em dois grupos de acordo com a dose de MTX administrada: grupo I (n = 21 pacientes) utilizaram 7,5 mg semanais e grupo II (n = 11 pacientes) medicados com 15 mg semanais. O MTX foi utilizado por um período mínimo de seis meses. O grupo II surgiu em consequência evolutiva das visitas mensais como resultado da ausência de melhora clínica após oito semanas de uso de 7,5 mg de MTX. Além disto, a dose de 15 mg semanais é a preconizada pela literatura.

Tabela I - Valores referentes as variáveis estudadas antes e depois do uso de MTX (Grupos I e II).

Variáveis	Grupo I			Grupo II		
	Antes	Após	Valor de p	Antes	Após	Valor de p
CVF (%)	74	86	0.06	85	83	1,0
VEF1 (%)	49	58	0.06	50	67	0,9
VEF1/CVF (%)	52	57	0.30	61	62	0,9
FEF25-75 (%)	23	25	0.06	23	33	0,8
PaCO2 (mmHg)	40	40	0.61	38	38	0,7
PaO2 (mmHg)	76	83,6	0.43	75	86	0,3

Grupo I: uso de 7,5mg semanal de MTX ; Grupo II: uso de 15 mg de MTX semanal; Significativa a 5%.

Após seis meses de uso do MTX foi observada melhora clínica e conseqüente redução da dose de corticosteroide sistêmico em 32 pacientes (100% dos casos). No grupo em uso de 7,5 mg semanais de MTX 19% (4/21) tiveram o corticóide suspenso, 19% (4/21) permaneceram em uso ocasional e 62% (13/21) tiveram a dose de corticóide sistêmico reduzido. No grupo em uso de 15 mg semanais de MTX, 27% (3/11) tiveram o corticóide suspenso, 27% (3/11) passaram a usá-lo ocasionalmente e 45% (5/11) mantiveram a necessidade de baixas doses diárias de prednisona.

Com relação à avaliação funcional e gasométrica feita antes e após seis meses de uso do MTX, tanto no grupo I quanto no grupo II, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as variáveis (Tabela).

Quando comparados os dois grupos, não foi verificada diferença na melhora funcional com a utilização de 7,5 e 15 mg semanais de MTX, embora a melhora clínica tenha sido maior e mais precoce naqueles que utilizaram a maior dosagem.

Os seguintes efeitos colaterais foram observados durante o uso de MTX, tendo-se estabelecido relação definida com a droga: náuseas e plenitude gástrica (25%, 8/32); *rash* cutâneo com prurido (9%, 3/32); estomatite (6%, 2/32); queda de cabelo (6%, 2/32); pele seca e descamativa (6%, 2/32); tosse seca e broncoespasmo (3%, 1/32). Em 12% (4/32) dos casos houve aumento das transaminases e em 6% (2/32) houve aumento da fosfatase alcalina. Porém, em nenhum dos casos foi necessária a suspensão do tratamento. Houve regressão completa das alterações com a suspensão do MTX. Não houve alterações hematológicas ou radiológicas.

Discussão

A asma dependente de corticóide sistêmico é uma condição clínica associada com morbidade e mortalidade significativa, não só pela asma, mas também pelos efeitos adversos da terapia com o corticóide. O melhor conhecimento dos mediadores inflamatórios envolvidos

na patogênese da asma proporcionou avanços nas estratégias terapêuticas. O methotrexate, usado inicialmente por Mullarkey e cols.⁽³⁾ em 1986, tem sido a melhor alternativa no controle e redução dos efeitos adversos da terapia com corticóide sistêmico prolongada na asma crônica grave. Medicamentos anti-inflamatórios, tais como colchicina, sais de ouro, hidroxicloroquina, 6 mercaptopurina e oleandromicina, ficaram reservadas para a história da asma.

O MTX inicialmente era utilizado como medicação citostática, indicado em neoplasia, especialmente as do tubo digestivo e as leucemias agudas. Através de sua inibição enzimática da hidrofolato redutase e tendo o papel de antagonista do ácido fólico, ele ocasiona o bloqueio da síntese de ácido desoxirribonucléico (ADN) e, conseqüentemente, da divisão celular. No entanto, este antimetobólito, quando utilizado em doses baixas (7,5 à 30mg), tem ação essencialmente anti-inflamatória, sendo assim uma alternativa indicada na asma grave^(2,9,10,11,12).

Algumas ações do MTX são bem estabelecidas e descritas na literatura: inibe a 5 lipoxigenase com conseqüente redução de leucotrienos, inibe a quimiotaxia dos neutrófilos devido à redução do leucotrieno B₄ e da fração C5_a do complemento sérico, reduz os níveis das citocinas (particularmente IL₁, IL₂, IL₆, IL₈) e do fator de necrose tumoral (TNF), inibe a liberação de histamina pelos basófilos e mastócitos, inibe a síntese de ADN e a proliferação de fibroblastos, aumenta a liberação de adenosina de células endoteliais e de fibroblastos, além de possuir provável ação imunomoduladora^(13,14,15,16,17,18,19).

Baixas doses de MTX têm sido utilizadas em diversas doenças reumatológicas sem efeitos adversos. As doses de 7,5, 15 e 30 mg semanais de MTX preconizadas na asma grave são seguras, pois há necessidade de uma dose acumulativa de 1,5 g para que seja recomendada a biópsia hepática⁽⁹⁾. No entanto, devemos estar atentos para o potencial de interação medicamentosa com outras drogas. Na nossa casuística foram observados poucos efeitos colaterais com

regressão completa dos mesmos após suspensão do MTX. Kane e cols.⁽²⁰⁾ e Kantert e cols.⁽²¹⁾ relataram 12 casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em pacientes com doença reumática e asmáticos em uso de MTX. Gatnash e cols.⁽²²⁾ e Morice e cols.⁽²³⁾ relataram dois casos fatais de varicela em asmáticos adultos em uso de corticóide sistêmico associado ao MTX^(28, 29).

Stempel e cols.⁽²⁴⁾, relataram o uso de MTX em cinco asmáticos adolescentes dependentes de corticóides com melhora clínica e sem parafefeitos importantes. No entanto, outros autores não mostraram redução significativa da dose de corticóide sistêmico em pacientes asmáticos graves quando comparados com o grupo placebo, utilizando o MTX por 12 a 16 semanas.^{(18) (26)}

De acordo com os estudos de meta-análises de Aaron e cols.⁽⁶⁾ e Marin e cols.⁽⁷⁾, aqueles autores não obtiveram resultados satisfatórios com o uso do MTX em pacientes asmáticos graves, possivelmente devido a utilização do medicamento em um número reduzido de pacientes e em um curto período.

Neste estudo, após um período de uso do MTX por 6 a 8 semanas observou-se melhora clínica de todos os pacientes e uma redução substancial e progressiva do consumo diário de corticóide sistêmico, além das medicações rotineiramente usadas pelos pacientes como, Beta₂ agonistas de curta duração, brometo de ipratrópio, aminofilina oral e/ou teofilina de liberação lenta. Reduzido número de pacientes, utilizou corticóide inalatório e Beta₂ de longa duração.

Embora na literatura a indicação do MTX na asma grave dependente de corticóides seja controversa e restrita a esporádicas experiências pessoais, nesta série de casos todos os pacientes apresentaram melhora clínica com redução da dose dos corticosteróides, sugerindo a importância na prática clínica do uso do MTX neste grupo de pacientes.

Desta forma, nos casos apresentados, o MTX em baixas doses foi uma opção segura e de baixo custo no tratamento da asma grave dependente de corticóide sistêmico. Estudos clínicos randomizados em grupos bem definidos de pacientes são necessários para testar esta hipótese.

Agradecimentos

Ao Prof. Pedro Carvalho Rodrigues, pela análise estatística; ao Prof. Felipe Nader, e Técnico Jorge José da Silva Gonçalves, da Unidade de Fisiopatologia Respiratória do HUAP, pela realização das provas de função respiratória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aldana IO, Osuna L. Uso de Methotrexate en el asma corticorresistente. *Revista Alergia Médica* 1994; 4-6.
2. Kon OM, Barnes N. Immunodepressive treatment in asthma. *British Journal of Hospital Medicine* 1997; 57-8.
3. Mullarkey MF, Webb DR, Prdee NE. Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1986; 56: 347-50.
4. Mullarkey MF, Blumenstein BA et al. Methotrexate in the treatment corticosteroid-dependent asthma. A double-blind crossover study. *N. England J Med* 1988; 318:603-7.
5. Mullarkey MF, Lammert JK, Blumenstein BA. Long-term methotrexate treatment in corticosteroid-dependent asthma. *Ann Inter Med* 1990; 112:577-81.
6. Aaron DS, Dales ER. And Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trial. *Respir Med* 1998; 92:1059-65.
7. Marin GM. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients. A meta-analysis. *Chest* 1997; 122:29-33.
8. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consenso Brasileiro sobre espirometria. *J.Pneumol* 1996; 22:1-196.
9. Richard B. Moss, MD. Alternative pharmacotherapies for steroid-dependent asthma. *Chest* 1995; 703(3):815-25.
10. Vrugt B., Wilson S. Low-dose methotrexate treatment in severe glucocorticoid-dependent asthma: effect on mucosal inflammation and in vitro sensitivity to glucocorticoids of mitogen-induced T-cell proliferation. *Eur. Respir J* 2000; 15:478-85.
11. Kazon G., Nowak D. and Magnussen H. Short term effect of Methotrexate in severe steroid-dependent asthma. *Lung* 1995; 173:223-31.
12. Kill MJ., Tattersfield EA. Corticosteroid sparing agents in asthma. *Thorax* 1995; 106:410-5.
13. Gonokami Y, Konno SI. Eficacia del methotrexate en el tratamiento de pacientes asmáticos corticodependentes. *Ver Clin Esp* 1999; 199:142-6.
14. Ribas CD, Monte RC Eficacia del methotrexate en el tratamiento de pacientes asmáticos corticodependentes. *Ver Clin Esp* 1999; 199:142-6.
15. Barnes PJ. A new approach to the treatment of asthma. *N. England J Med* 1989; 322:1517-1527.
16. Barnes PJ. Immunomodulation as asthma therapy: where do we stand? *Eur.Respir J* 1996; 9(22):154s-159s.
17. Schmidt J., Fleibner S. Effect of corticosteroids,

- cyclosporin A, and methotrexate on cytokine release from monocytes and T-cell subsets immunopharmacology 1994; 27:173-9.
18. Coffey JM et al. The role of methotrexate in the management of steroid-dependent asthma. Chest 1994; 105:117-21.
 19. Ozella JM, Pastorino CA. Methotrexate em crianças e adolescentes com asma corticodependente. Jornal de Pediatria 1997, 73(5):299-304.
 20. Kane GG. Pneumocystis carinii pneumonia and methotrexate therapy. Chest 1993; 103 (6) june:19-23.
 21. Kuitert ML. Pneumocystis carinii pneumonia as a complication of methotrexate treatment of asthma. Thorax 1991; 46:936-7.
 22. Gatnash AA, Connolly KC. Fatal chickenpox pneumonia in asthmatic patient on oral steroid and methotrexate. Thorax 1995; 50:422-3.
 23. Morice HA, Connolly KC. Fatal varice la zoster infection in a severe steroid-dependent asthmatic patient receiving methotrexate. Thorax 1995; 50:1121-2.
 24. Stempel AD. Use of methotrexate in the treatment of steroid-dependent adolescent assthmatics. Annals of Allergy 1991; 67:346-8.
 25. Rubini N. Methotrexate no tratamento de asma grave corticodependente. Jornal de Pediatria 1997, 73: 289-300.
 26. Erzurum CS. Lack of benefit of methotrexate in severe steroid-dependent asthma. A double-blind, placebo-controlled study. Annals of internat Medicine 1991; 114:353-60.
 27. Assaf M. Methotrexate na asma grave. Pulmão RJ 1994; 4(2): 25-7. ■
-