

Uso: Interno

Fator de Correção: Não se aplica

Fator de Equivalência: Não se aplica

FM: C20H22N8O5

PM: 454,4448

CAS: 59-05-2

METHOTREXATE

Antimetabólito e antifolato

Propriedades

Methotrexate é um antimetabólito usado para tratar os sintomas da psoríase grave, artrite reumatóide do adulto, artrite reumatóide juvenil e como um medicamento de terapia de manutenção em combinação com outros agentes quimioterápicos para o tratamento do câncer.

Artrite reumatoide: O methotrexate é considerado uma droga antirreumática modificadora da doença (DMARD) e as diretrizes atuais de tratamento da artrite reumatoide recomendam o uso de DMARDs o mais precocemente possível. Metotrexato está indicado no manejo de adultos com artrite reumatoide ativa moderada à grave, geralmente associado à terapia com agentes anti-inflamatórios não-esteroides (AINE) ou esteroides. Em pacientes resistentes à terapia inicial com metotrexato, este pode ser combinado com outros DMARDs (por exemplo, um inibidor do fator de necrose tumoral [TNF]).

Psoríase (exceto em pacientes grávidas): Por causa do alto risco que envolve seu uso, methotrexate é indicado somente no controle sintomático da psoríase grave, recalcitrante e incapacitante, e que não responde adequadamente a outras formas de terapia e a outras drogas, e unicamente quando o diagnóstico tiver sido estabelecido por biópsia e/ou após consulta dermatológica. É importante assegurar que a vermelhidão da psoríase não se deva a uma doença concomitante não diagnosticada que afeta a resposta imune.

Recomendação de uso

Esquemas recomendados de dose inicial

Artrite reumatoide:

- 1) dose oral única de 7,5 mg uma vez por semana.
- 2) posologia oral fracionada de 2,5 mg, a cada 12 horas, por três doses administradas como um ciclo, uma vez por semana.

As posologias de cada esquema devem ser ajustadas gradualmente para alcançarem uma resposta ótima, mas não devem exceder, normalmente, uma dose semanal total de 20 mg. Experiência limitada mostra um aumento significativo na incidência e gravidade de eventos adversos sérios, especialmente depressão medular, com doses maiores do que 20 mg/semana. Uma vez alcançada a resposta clínica, cada esquema posológico deve ser modificado de forma a se utilizar a menor dose efetiva possível. A resposta terapêutica normalmente começa em 3 a 6 semanas e o paciente pode continuar a melhorar por outras 12 semanas ou mais. A duração ótima da terapia é desconhecida.

Dados limitados disponíveis de estudos em longo prazo indicam que a melhora clínica inicial é mantida por pelo menos 2 anos com a manutenção da terapia.

Quando o methotrexate é interrompido, a artrite normalmente piora dentro de 3 a 6 semanas.

Psoríase:

- 1) dose oral única semanal: 10 – 25 mg, até que uma resposta adequada seja alcançada.
- 2) esquema de dose oral fracionada: 2,5 mg, a cada 12 horas, por três doses.

As posologias em cada esquema podem ser ajustadas gradualmente para alcançar resposta clínica ótima; a dose de 30 mg por semana não deve ser excedida. Uma vez alcançada a resposta clínica ótima, o esquema posológico deve ser modificado de forma a se utilizar a menor dose efetiva e o maior período de descanso possíveis. O uso de metotrexato pode permitir o retorno à terapia tópica convencional, que deve ser priorizada.

Psoríase e Artrite Reumatoide:

O paciente deve ser totalmente informado quanto aos riscos envolvidos e deve estar sob constante supervisão do médico. A avaliação da função renal, hepática, pulmonar e medular deve ser feita pela história clínica, exame físico e testes laboratoriais (tais como: hemograma, exame de urina, dosagem da creatinina sérica, exames de função hepática e biópsia hepática, se necessária) antes do início, periodicamente durante e antes de se reinstituir a terapia com methotrexate após um período de descanso. Medidas apropriadas devem ser tomadas para evitar a concepção durante a terapia com methotrexate e por, pelos menos, oito semanas após seu término. O esquema deve ser continuamente ajustado ao paciente. Uma dose teste inicial uma semana antes do início da terapia é recomendada para se detectar qualquer idiosincrasia. Depressão medular máxima normalmente ocorre entre 7 e 10 dias.

Aplicações

- ✓ Artrite reumatoide em adultos;
- ✓ Psoríase grave em adultos;
- ✓ Terapia de manutenção combinada a quimioterápicos.

Metabolismo

O methotrexate liga-se com alta afinidade e inativa a enzima diidrofolato redutase. Os diidrofolatos devem ser reduzidos a tetraidrofolatos por essa enzima antes que possam ser utilizados na síntese de nucleotídeos purina. Portanto, o methotrexate interfere com a síntese, reparo e replicação do DNA. Além disso, promove liberação de adenosina, inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, supressão da proliferação de linfócitos e da adesão e quimiotaxia de neutrófilos e a redução das imunoglobulinas séricas. O mecanismo pelo qual modula a inflamação na artrite reumatoide, no entanto, permanece desconhecido. A rápida remissão clínica da doença após a suspensão do methotrexate sugere que os efeitos antiinflamatórios desempenhem um papel mais importante na artrite reumatoide que os efeitos antiproliferativos.

O methotrexate diminui a síntese de DNA, interferindo com a cinética das células epiteliais e induz apoptose de queratinócitos. Uma vez que a patogênese da psoríase envolve uma resposta aberrante das células-T, o sistema imune é um alvo possível dos efeitos anti-psoriáticos do methotrexate.

Adicionalmente, o methotrexate reduz significativamente as concentrações séricas de interleucina-22, uma citocina que promove proliferação de queratinócitos e inflamação da derme na psoríase.

Precauções

Gerai: methotrexate tem alto potencial de toxicidade, usualmente relacionado à dose, no entanto em todas as doses foram observados efeitos adversos. O médico deve estar familiarizado com as várias características da droga e seu uso clínico estabelecido. Os pacientes sob terapia devem estar sujeitos a supervisão apropriada, de modo que sinais ou sintomas de possíveis efeitos tóxicos ou reações adversas possam ser detectados e avaliados com a mínima demora. A maioria das reações adversas é reversível, se detectada no início. Na ocorrência de tais reações, a dose deverá ser reduzida ou o tratamento ser interrompido, associado às medidas apropriadas, incluindo-se o uso de leucovorina cálcica se necessário. Se a terapia com methotrexate for reiniciada, deve ser iniciada com cautela, considerando-se a necessidade de tratamento e com especial atenção às possíveis recidivas de toxicidade.

Informações para o paciente: os pacientes devem ser informados sobre os sinais e sintomas precoces de toxicidade e da necessidade de procurar o médico imediatamente caso eles ocorram, além da necessidade de acompanhamento profissional, incluindo exames laboratoriais periódicos. Tanto o médico quanto o farmacêutico devem enfatizar ao paciente que a dose recomendada é administrada semanalmente em artrite reumatoide e psoríase e que o uso diário equivocado da dose recomendada pode levar à toxicidade fatal.

Os pacientes devem ser informados do benefício em potencial e dos riscos do uso do methotrexate. O risco de efeitos na reprodução deve ser discutido com os pacientes (homens ou mulheres) que estejam fazendo uso de methotrexate.

Exames laboratoriais: pacientes em terapia com methotrexate devem ser cuidadosamente monitorados para que os efeitos tóxicos sejam detectados rapidamente. A avaliação antes do início da terapia deve incluir hemograma, contagem de plaquetas, enzimas hepáticas, avaliação da função renal e raios X de tórax. Na terapia da artrite reumatoide e psoríase, a monitoração desses parâmetros é recomendada, com exames hematológicos pelo menos uma vez por mês e avaliação da função renal e hepática a cada 1 ou 3 meses. Durante a dose inicial ou na mudança de dose, ou durante os períodos de maior risco de concentrações séricas elevadas de metotrexato (ex. desidratação), monitoração mais frequente também é indicada.

A relação entre alteração nos exames de função hepática e desenvolvimento de fibrose ou cirrose hepática não foi estabelecida. Anormalidades transitórias em exames de avaliação de função hepática foram observadas com frequência após a administração de methotrexate, não havendo necessidade, normalmente, de se modificar a terapia. Anormalidades persistentes nesses exames e/ou diminuição das concentrações plasmáticas de albumina podem ser indicadores de toxicidade hepática grave, por isso requerem avaliação.

Avaliação de função pulmonar pode ser útil, se houver suspeita de doença pulmonar induzida pelo methotrexate. A farmacologia clínica do methotrexate não foi bem estudada em indivíduos idosos. Em consequência da diminuição da função hepática e renal, como também menores depósitos de folatos nesta população, doses relativamente baixas devem ser consideradas e esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais prematuros de toxicidade.

Carcinogênese, mutagênese e dano à fertilidade: nenhum estudo controlado em seres humanos existe quanto ao risco de neoplasia com methotrexate. Methotrexate foi avaliado em alguns estudos animais quanto ao potencial carcinogênico com resultados inconclusivos. Embora exista evidência que o methotrexate cause dano cromossômico em células somáticas de animais e nas células da medula óssea em seres humanos, a significância clínica desses achados permanece incerta. A avaliação do potencial carcinogênico do methotrexate é complicada pelas evidências conflitantes de aumento no risco de certos tumores na artrite reumatoide. O benefício deve ser pesado quanto ao risco em potencial antes do uso do methotrexate como droga única ou em combinação com outras, especialmente em crianças e adultos jovens.

O methotrexate causa embriotoxicidade, aborto e defeitos fetais em seres humanos. Também há relatos de prejuízo à fertilidade, oligospermia e disfunção menstrual em seres humanos, durante a terapia e por pequeno período após o seu término.

Uso pediátrico: a segurança na população pediátrica foi estabelecida em pacientes recebendo methotrexate como tratamento quimioterápico para neoplasias e no tratamento da artrite reumatoide juvenil.

Referências Bibliográficas

1. Rang HP, Farmacologia.
2. DEF – Dicionário de Especialidades Farmacêuticas.
3. Friedman, B., & Cronstein, B. (2019). Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 86(3), 301-307.
4. Aickara, D., Bashyam, A. M., Pichardo, R. O., & Feldman, S. R. (2022). Topical methotrexate in dermatology: A review of the literature. *Journal of Dermatological Treatment*, 33(1), 512-517.

Última atualização: 09/08/2022 DB