



EDITORIAIS

Metotrexate no tratamento da asma grave corticodependente

Methotrexate in the treatment of the severe steroid dependent asthma

Norma Rubini*

A utilização do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) no tratamento da asma ocorreu logo após a sua descoberta em 1949¹. O valor do acetato de cortisona no tratamento da asma foi demonstrado em 1950². Apesar de a efetividade da terapêutica com corticosteróides no controle da asma estar bem documentada, um pequeno percentual de pacientes falha em responder aos corticosteróides, ainda que administrados por via sistêmica em dose plena (2mg/kg/dia) por 10 dias. Estes pacientes são denominados corticorresistentes. Existe ainda, um contingente de pacientes com asma persistente grave que requer o uso contínuo de corticosteróides sistêmicos, em doses moderadas a altas, para o controle da doença. Estes pacientes corticodependentes estão sob o risco e, freqüentemente, desenvolvem efeitos adversos decorrentes da corticoterapia sistêmica prolongada. Não existem estudos de prevalência de asma corticorresistente e corticodependente, mas estima-se que ocorra em 1:1.000 a 1:10.000 indivíduos com asma³. Asma corticodependente e corticorresistente são condições clínicas associadas com morbidade e mortalidade significativas, não só pela asma, mas também pelos efeitos adversos da corticoterapia. Portanto, outras terapêuticas alternativas antiinflamatórias devem ser consideradas, uma vez que o diagnóstico de asma esteja bem estabelecido. O pediatra, face à hipótese diagnóstica de asma grave corticodependente ou corticorresistente, deve primeiramente considerar outras possibilidades: 1º) outro diagnóstico que não asma (fibrose cística, anomalias congênitas, displasia broncopulmonar, bronquiolite obliterante); 2º) a presença de condição clínica agravante da asma (refluxo gastroesofágico, sinusite, imunodeficiência); e 3º) baixa adesão ao regime terapêutico prescrito.

***Veja artigo relacionado
na página 299***

Visando a um melhor controle da asma, ao lado de uma redução dos efeitos adversos da corticoterapia sistêmica prolongada, várias outras abordagens terapêuticas antiinflamatórias/imunossupressoras foram investigadas ao longo dos últimos anos, incluindo metotrexate, sais de ouro, troleandomicina, ciclosporina, hidroxilcloroquina, dapsona, drogas antiinflamatórias não-hormonais e imunoglobulina endovenosa⁴. Entretanto, somente um pequeno número de estudos controlados, duplo-cegos, com número significativo de pacientes foram desenvolvidos até o presente. Estudos criteriosos só estão disponíveis para os 4 primeiros fármacos citados, e a relação custo/benefício de todos esses agentes permanece controversa.

O metotrexate é um antagonista do ácido fólico, um antimetabólico com efeitos antiinflamatórios e imunossupressores que, quando utilizado em doses baixas, apresenta poucos efeitos imunossupressores. A terapêutica com metotrexate reduz os níveis ou atividades de citocinas ou a concentração de seus respectivos receptores, incluindo IL-1, IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF). Outros efeitos observados *in vitro* são inibição da liberação de histamina de basófilos, inibição da proliferação de fibroblastos, inibição da síntese de DNA, inibição da ativação e recrutamento de neutrófilos. O metotrexate também aumenta a liberação de adenosina de células endoteliais e fibroblastos e inibe a produção de leucotrienos por neutrófilos⁴. O uso inicial de metotrexate na asma ocorreu em uma paciente de 63 anos com artrite psoriática erosiva e asma corticodependente. O metotrexate foi prescrito para tratar a psoríase e foi observada melhora clínica, com redução de corticoterapia. A partir desse achado clínico, foram desenvolvidos estudos controlados, duplo-cego, utilizando baixas doses de metotrexate em adultos^{5,11}.

Os resultados desses estudos são controversos, pois alguns não confirmaram a eficácia do metotrexate na asma, e outros demonstraram a efetividade do metotrexate com

* Profª Adjunto - Alergia e Imunologia - Universidade do Rio de Janeiro (UNI-RIO). Livre Docente em Alergia e Imunologia - Universidade do Rio de Janeiro. Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Alergia e Imunologia da Universidade do Rio de Janeiro.

droga poupadora de corticosteróide, ou seja, capaz de propiciar uma redução variável entre 14 a 50% (média=26%) na dose de corticosteróide. Os efeitos adversos descritos na terapêutica com metotrexate em doses baixas incluem anorexia, vômitos, diarreia, leucopenia, neutropenia, elevação de transaminases, fibrose hepática, pneumonite aguda e fibrose intersticial pulmonar. Existem, ainda, relatos de casos de infecções oportunistas e malignidades⁴.

O uso de metotrexate em crianças asmáticas corticodependentes ainda não está definido. Os trabalhos publicados foram realizados com um número pequeno de pacientes e apontam resultados favoráveis^{12,13}. Neste número do *Jornal de Pediatria*, Zella et al.¹⁴ descrevem a sua experiência com a utilização de metotrexate em doses baixas (10-17,5mg/semana) em cinco crianças e um adolescente asmáticos corticodependentes. A redução da dose de corticosteróide oral foi possível em todos os pacientes, com retirada total em 3 deles. Entretanto, todos os pacientes necessitaram ao longo do estudo de retornar à dose plena inicial de corticosteróide. Eventos adversos de leve a moderada gravidade ocorreram em 3 dos 6 pacientes avaliados, tendo sido responsáveis pela interrupção da terapêutica em um caso. Os autores nortearam o estudo com o objetivo de tentar a retirada de corticosteróide. A experiência acumulada na literatura internacional indica que este não é o resultado esperado na asma grave corticodependente, mas sim a redução da dose de corticosteróide. O metotrexate permite, provavelmente, uma modesta redução de corticosteróide em pacientes com asma corticodependente, sendo a média de redução de aproximadamente de 10 a 15% dentro de 12 semanas, podendo ser atingidas reduções de 35% ou mais em 24 semanas ou por períodos mais prolongados⁴. Não existem evidências de que o metotrexate induza remissões da asma, e, uma vez ocorrendo descontinuidade do tratamento, a gravidade do quadro retorna ao estágio pré-tratamento.

A finalidade da introdução de metotrexate em asmáticos corticodependentes é buscar a redução da dose de corticosteróide necessária para o controle da asma para níveis entre 5 a 10mg/dia. Além disso, Zella et al. utilizaram um esquema acelerado de redução da dose de corticosteróide (20%/semana), que pode ter prejudicado a avaliação da eficácia do metotrexate como droga poupadora de corticosteróide na asma.

Podemos concluir, portanto, que a experiência clínica com o uso de metotrexate em crianças asmáticas ainda é limitada e inconclusiva, mas este fármaco pode vir a ser uma alternativa útil como droga poupadora de corticoste-

róide em casos selecionados de crianças asmáticas corticodependentes. A sua indicação e utilização devem ser criteriosas, considerando riscos e benefícios, com monitoramento clínico e laboratorial intensivos, conduzida por profissional experiente e em centro especializado.

Referências bibliográficas

1. Bordello FE, Carey PA, McGhee HA. Preliminary observations on effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in allergic diseases. *Bull John Hopkins Hosp* 1949;85:396-398.
2. Randolf TG, Rollins JP. Effect of cortisone acetate on bronchial asthma. *J. Allergy* 1950; 21:288-296.
3. Barnes PJ. Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:168-179.
4. Ledford DK. Treatment of steroid-resistant asthma. *Immun Allergy Clin North Am* 1996; 16:777-796.
5. Mullarkey MF, Blumenstein BA, Andrade WP, et al. Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthma - a double blind crossover study. *N Engl J Med* 1988; 318:603-607.
6. Shiner RJ, Numm AJ, Chung KF, Geddes DM. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Lancet* 1990; 336:137-140.
7. Dyer PD, Vaughan TR, Weber RW. Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:208-212.
8. Erzurum SC, Leff JA, Cochran JE, et al. Lack of benefit of methotrexate in severe, steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 114:353-360.
9. Stewart GE, Diaz JD, Lockey RF, et al. Comparison of oral pulse methotrexate in the treatment of severe glucocorticoid-dependent. *J. Allergy Clin Immunol* 1994; 94:482-489.
10. Coffey MJ, Sanders LW, Eschenbacher WL, et al. The role of methotrexate in the management of several steroid dependent asthma. *Chest* 1994; 105:117-121.
11. Kanzow G, Nowak D, Magnussen H. Short term effect of methotrexate in severe steroid-dependent asthma. *Lung* 1995; 173:223-231.
12. Stempel DA, Lammert J, Mullarkey MF. Use of methotrexate in the treatment of steroid-dependent adolescent asthmatics. *Ann Allergy* 1991; 67:346-348.
13. Guss S, Portnoy J. Methotrexate treatment of severe asthma in children. *Pediatrics* 1992; 89:635-639.
14. Zella M, Pastorino AC, Jacob CMA, Grumach AS. Metotrexate em crianças e adolescentes com asma corticodependente. *J ped (Rio J.)* 1997; 73:299-304.