



ARTIGO ORIGINAL

*Metotrexate em crianças e adolescentes com asma corticodependente**Methotrexate for steroid-dependent asthmatic children and adolescents*Marcelo Jeferson Zella¹, Antonio Carlos Pastorino², Cristina Miuki Abe Jacob³, Anete Sevciovic Grumach⁴**Resumo**

Introdução: O uso de metotrexate como droga anti-inflamatória em asma tem sido discutido e a maioria dos estudos foi realizado em adultos. Sua indicação está reservada a pacientes córtico-dependentes ou córtico-resistentes.

Objetivo: Avaliar a evolução clínica de crianças portadoras de asma córtico-dependentes, que utilizaram terapêutica com metotrexate quanto a parâmetros clínicos e espirométricos.

Métodos: Foram avaliados pacientes com asma córtico-dependente (prednisona 30 a 40 mg/dia) e sem outras doenças concomitantes, através dos dados clínicos e espirométricos. O metotrexate foi utilizado na dose de manutenção de 10 a 17,5 mg/semana.

Resultados: Seis pacientes com idade entre 7 e 13 anos (3M,3F) foram incluídos. Durante o uso de metotrexate, houve melhora dos sintomas clínicos em todos os pacientes, sem melhora significativa na função pulmonar. Durante o uso de metotrexate, três pacientes apresentaram efeitos colaterais: leucopenia (1/3), vômitos (1/3) ou *Herpes zoster* (1/3). A dose de prednisona pôde ser reduzida progressivamente em todos os pacientes, com sua total retirada em 3. Em todos os pacientes houve piora da asma posteriormente, com necessidade de reintrodução da prednisona.

Conclusão: O metotrexate representa uma alternativa terapêutica para pacientes com asma córtico-dependente, podendo auxiliar no controle dos sintomas e redução da córtico-terapia. Porém, outros estudos duplo-cegos em crianças devem ser realizados. Os efeitos colaterais associados a essa droga devem ser considerados antes de sua indicação, restringindo seu uso a centros especializados.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(5): 299-304: asma, metotrexate, corticosteróide, criança, adolescente, terapêutica.

Introdução

Pacientes com asma grave, apresentam um alto risco para desenvolvimento de crises fatais de broncoespasmo. Diversos estudos demonstram um aumento significativo da mortalidade devidos à asma, especialmente em crianças^{1,2}.

1. Estagiário em regime de Complementação Especializada da Unidade de Alergia e Imunologia do I.C.

2. Mestre em Pediatria, Médico-Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do I.C.

3. Doutora em Pediatria, Médico-Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do I.C.

4. Doutora em Pediatria, Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do I.C.
I.C. = Instituto da Criança do Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Abstract

Introduction: The administration of methotrexate as an anti-inflammatory drug in asthma has been discussed and most of the studies were developed in adults. Its indication is restricted to steroid-dependent or steroid-resistant asthmatic patients.

Objective: This study evaluates the clinical and spirometric parameters of steroid-dependent asthmatic children, receiving methotrexate therapy.

Methods: Perennial steroid-dependent asthmatic patients (prednisone 30 or 40mg/dia), without associated disease, were evaluated by means of clinical and spirometric parameters. A maintenance dose of 10 to 17.5 mg/ week of methotrexate was administered.

Results: Six patients (3M;3F), aged 7 to 13 years old were included. There was improvement of clinical symptoms during the administration of methotrexate, in all patients, without significant change in the pulmonary function. During the use of methotrexate therapy three patients presented adverse reactions: leukopenia (1/3), vomiting (1/3) or *Herpes zoster* (1/3). The dose of prednisone was reduced in all patients, with total exclusion of prednisone in 3. Afterwards, there was a worsening of asthmatic symptoms in all patients, with reintroduction of corticosteroids.

Conclusion: Methotrexate represents an alternative therapy for steroid-dependent asthmatics, and it may help to control symptoms of asthma and steroids use. Nevertheless, double-blind studies should be developed in children. Adverse effects must be considered before its indication, restricting its use to specialized centers.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(5): 299-304: asthma, methotrexate, corticosteroid, child, adolescent, therapeutic.

A inflamação tem sido considerada um dos principais mecanismos fisiopatológicos da asma, sendo os agentes anti-inflamatórios os principais medicamentos utilizados para seu controle, com destaque para os corticóides¹⁻⁴.

Apesar dos córtico-esteróides sistêmicos serem os agentes mais eficazes na diminuição da resposta inflamatória na asma, seu uso é limitado devido à gravidade dos seus efeitos colaterais, quando utilizado por longos períodos. Obesidade, hipertensão arterial, catarata, osteoporose e alterações do crescimento, entre outros efeitos colaterais desses medicamentos, podem trazer sérios reflexos na qualidade de vida desses pacientes³.

No entanto, em algumas situações, a prednisona tem que ser utilizada por longos períodos, para controle dos pacientes com asma grave. Esse grupo de doentes apresenta alta heterogeneidade, tanto em termos de características clínicas, quanto na resposta terapêutica aos corticóides sistêmicos⁵.

Esses pacientes podem ser agrupados, quanto à resposta terapêutica, em:

- *Córtico-sensíveis*: resposta clínica adequada, com controle do broncoespasmo, que se mantém após a retirada do corticóide.

- *Córtico-dependentes*: resposta clínica adequada com doses de prednisona de 1 a 2mg/kg/dia ou 40mg/dia, porém, com a retirada da droga, há recidiva imediata do broncoespasmo.

- *Córtico-resistentes*: pacientes que apesar de dose plena de prednisona (2 mg/kg ou 40 mg/dia) por 7 a 10 dias não respondem clinicamente^{3,5,6}.

Pacientes córtico-dependentes e córtico-resistentes são o alvo principal para a introdução de outras alternativas anti-inflamatórias, e cuja finalidade é diminuir a necessidade dos corticóides sistêmicos⁷.

O metotrexate é uma droga que vem sendo utilizada nesses pacientes, porém, com indicação criteriosa⁴. O presente estudo tem como objetivo apresentar a experiência da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo com a utilização do metotrexate em pacientes asmáticos córtico-dependentes.

Métodos

Foram avaliados, prospectivamente, pacientes portadores de asma grave perene, córtico-dependentes, matriculados na Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, no período de 1993 a 1996. Para a classificação de asma foi utilizado o I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma⁸, levando-se em conta os dados epidemiológicos, clínicos (antecedentes pessoais e familiares de atopia, sibilância, resposta a broncodilatador) e avaliação do pico de fluxo expiratório e/ou prova de função pulmonar. Todos os pacientes e seus responsáveis foram informados sobre a medicação a ser introduzida, tendo concordado com a mesma.

No momento da introdução do metotrexate (MTX), os pacientes encontravam-se com prednisona na dose de 1 a 2 mg/kg/dia, até 40 mg/dia, por período maior que 30 dias. Beclometasona inalatória (máximo de 1500 mg/dia) foi introduzida nos momentos em que se tentava a redução da dose plena de prednisona. As drogas beta-2-adrenérgicas, por via inalatória, foram recomendadas de acordo com a necessidade, sendo que todos os pacientes as utilizavam diariamente.

Todos os pacientes apresentavam algum efeito sistêmico do corticóide (fácies cushingóide em cinco e osteopenia

com fratura patológica em um caso), sem possibilidade de redução da dose de prednisona. Todos foram previamente submetidos à avaliação clínico-laboratorial para outras doenças que poderiam estar associadas à pobre resposta terapêutica ao corticóide (refluxo gastroesofágico, processos infecciosos, fibrose cística, malformações). O monitoramento clínico foi realizado através de anamnese e exame físico semanais, com especial atenção aos sintomas (dispnéia, sibilância, tosse diurna ou noturna), necessidade de medicações, redução na frequência escolar ou das atividades normais, além de incluir a medida do pico de fluxo expiratório (PFE).

Foram também realizadas provas de função pulmonar (PFP) no início e ao final do tratamento com metotrexate para classificação da gravidade da asma. No momento da realização da PFP, os pacientes encontravam-se em uso de corticóide via oral. Os parâmetros da prova de função pulmonar avaliados foram o fluxo expiratório forçado de primeiro segundo (FEV1), a capacidade vital forçada (FVC) e o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da FVC (FEF25-75), sempre comparados com os valores esperados para idade e altura⁹.

O metotrexate foi introduzido com dose inicial de 7,5mg/semana, com aumentos semanais de 2,5 mg, com utilização de dose máxima de manutenção de 17,5 mg/semana em dois pacientes. A via de administração preferencial foi a via intramuscular em cinco pacientes, já que a taxa média de absorção por essa via é de 76%¹⁰. Nos pacientes 3 e 5, o metotrexate foi utilizado por via oral por período inferior a 4 semanas, por falta de disponibilidade da apresentação parenteral. A escolha das doses a serem administradas foi baseada nas doses semanais utilizadas nos relatos de literatura sobre o uso de MTX em pacientes asmáticos, especialmente na faixa etária pediátrica, que não levavam em conta o peso ou a superfície corpórea^{11,12}. O acréscimo na dose foi indicado de acordo com a resposta clínica do paciente e ausência de toxicidade, após investigação e tratamento de possíveis fatores agravantes. O controle laboratorial de toxicidade do medicamento incluía hemograma, transaminases, uréia e creatinina a cada incremento da dose de MTX e mensalmente após a dose máxima utilizada.

A retirada do corticóide foi gradual (20% da dose a cada semana), de acordo com os parâmetros clínicos e as medidas do PFE. O critério de retirada foi submetido a supervisão do mesmo médico.

A proposta inicial foi de manutenção do metotrexate até obtenção de resposta clínica por período mínimo de 6 meses, com retirada progressiva do corticóide sistêmico até sua suspensão, quando possível.

Métodos Estatísticos

Apesar do presente estudo analisar uma amostra bastante reduzida (N = 6), foram calculadas as médias, medianas e o intervalo de confiança de 95% das medianas (IC95%),

além da realização da reta de regressão entre o tempo de uso de MTX e o incremento do PFE (no início e quando da retirada de 50% da dose de corticóide). Utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para comparação entre as médias dos valores de PFE no início e quando se conseguiu a retirada de 50% da dose de corticóide sistêmico (PFE50), e entre as médias dos valores de FEV1, FEF25-75 e FEV1/FVC do início e final do uso de MTX. O programa estatístico utilizado foi o EPI-INFO versão 6.04 (Center for Disease Control and Prevention-CDC, 1996)¹³.

Resultados

Seis pacientes (3M:3F) com idade entre 7 e 13 anos, (média de 9,6 anos), córtico-dependentes, foram incluídos no protocolo. Os dados evolutivos durante a administração de metotrexate estão relatados na Tabela 1. A dose de manutenção do metotrexate variou entre 10 a 17,5mg/semana, sendo tanto a média como a mediana de 13,7 mg/semana.

A diminuição do corticóide oral, em 50% da dose inicial, foi possível em todos os pacientes e ocorreu, em média, após 9,8 semanas do uso do metotrexate (mediana=9,5 semanas, IC95%=4,5-15,1). A retirada total da prednisona, no entanto, foi possível em 3 pacientes (casos

1, 2 e 3), após período variável do início do metotrexate (25, 10 e 33 semanas). Nesses pacientes a suspensão do corticóide oral foi mantida por 2, 12 ou 10 semanas respectivamente; após, os mesmos necessitaram receber novamente a corticoterapia sistêmica em doses próximas às utilizadas previamente ao uso do MTX.

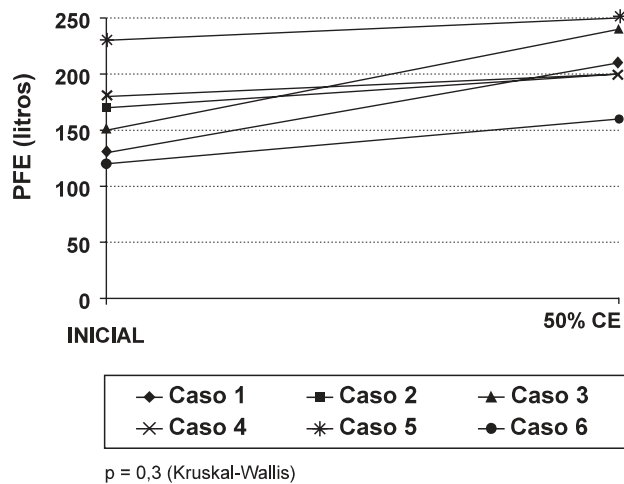
A suspensão do metotrexate ocorreu, em média, após 39,2 semanas (mediana=39,5 semanas, IC95%=19,7-58,5), sendo que os extremos variaram entre 13 a 64 semanas. A suspensão da terapêutica ocorreu pelo desenvolvimento de leucopenia (caso 2) ou pela falta de resposta clínica após o período proposto nos cinco demais casos. Outras manifestações clínicas observadas foram vômito em um e o desenvolvimento de *Herpes zoster* em outro paciente.

O incremento do pico de fluxo expiratório, comparando-se o período inicial da terapêutica com metotrexate e o momento da redução de 50% da dose de prednisona inicial, apresentou uma mediana de 25,5% (IC95%=7,0-57,0). A evolução do PFE está representada na Figura 1, onde se observa uma tendência de melhora nos PFE. Entretanto, a análise destes valores não mostrou significância estatística nesse incremento ($p=0,3$ pelo método de Kruskal-Wallis). Correlacionando o tempo de uso de MTX e a variação no PFE, notamos um coeficiente de correlação de 0,38 (estatisticamente não significativo).

Tabela 1 - Variação da dosagem de corticóide e do pico de fluxo expiratório (PFE) durante o uso de Metotrexate em 6 pacientes asmáticos

Dados	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Média	Mediana	Intervalo Confiança (IC 95%)
Idade no início do uso MTX (anos)	9	7	10	9	13	10	9,6	9,5	-
Dose inicial de CE (mg/dia)	40	30	40	40	30	40	36,6	40,0	31,2 - 42,0
Dose final de CE (mg/dia)	30	30	40	30	20	40	31,6	30,0	23,7 - 39,5
Tempo para redução 50% CE (semanas)	13	6	4	6	15	15	9,8	9,5	4,5 - 15,1
Dose máxima de MTX (mg/semana)	12,5	10	10	17,5	15	17,5	13,7	13,7	10,1 - 17,3
Tempo de uso MTX (semanas)	51	28	48	13	64	31	39,1	39,5	19,7 - 58,5
PFE no início do MTX (litros)	130	170	150	230	180	120	163,3	160,0	121,5 - 205,1
PFE na redução de 50% do CE (litros)	210	200	240	250	200	160	210	205,0	176,1 - 243,8
Incremento do PFE na redução de 50% do CE (%)	61,5	17,6	60,0	8,7	11,1	33,3	32,0	25,5	7,0 - 57,0

CE = corticosteróide; PFE = pico de fluxo expiratório; MTX = metotrexate.

Figura 1 - Evolução do Pico de Fluxo Expiratório (PFE) em seis pacientes asmáticos em uso de metotrexate

A Prova de Função Pulmonar realizada pré e pós-metotrexate não demonstrou melhora significativa, sendo que, ao final do tratamento com MTX, o caso 1 encontrava-se em insuficiência ventilatória obstrutiva grave (VEF1 final de 34%) (Tabela 2). Não houve diferença estatisticamente significativa, pelo teste de Kruskal-Wallis, entre as médias dos valores de VEF1, FEF25-75 e na relação FEV1/FVC no início e ao final da terapêutica com MTX.

Discussão

O avanço no conhecimento da fisiopatologia da asma tem proporcionado o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, apesar de alguns pacientes persistirem com necessidade de altas doses de corticóides sistêmicos. Entre as drogas que visam o controle do processo inflamatório na asma, o metotrexate representa alternativa terapêutica, especialmente em pacientes em uso de altas doses de corticóides para seu controle clínico⁴.

O metotrexate foi utilizado inicialmente como agente anti-inflamatório em doenças crônicas como a artrite reumatóide e a psoríase, com poucos efeitos colaterais e toxicidade mínima quando em dose apropriada e monitorização adequada¹⁴. Atua como um antagonista do ácido fólico, com atividade anti-neoplásica, devido à sua ação inibitória da di-hidrofolato redutase, uma enzima que reduz o di-hidrofolato em tetra-hidrofolato. Essa enzima participa da transferência do carbono necessário para a produção de metionina, purina e síntese de timidilato^{10,12}. Os mecanismos anti-inflamatórios do metotrexate em asma foram inicialmente relacionados ao decréscimo da quimiotaquia de polimorfonucleares, devido à redução do leucotrieno B4 e da fração 5a do complemento. Outros mecanismos anti-inflamatórios descritos consistem na inibição da interleucina 1, além da inibição da liberação de histamina pelos basófilos e mastócitos¹².

Diversos estudos randomizados e duplo-cegos utilizando metotrexate em adultos asmáticos cortico-dependentes relatam diminuição da dose de prednisona utilizada, porém, sem se conseguir a retirada completa da droga ou melhora da função pulmonar^{7,15-17}.

Tabela 2 - Parâmetros espirométricos em 6 pacientes asmáticos durante o uso de metotrexate

Dados	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Média	Mediana	Intervalo Confiância (IC 95%)
FEV1i (litros)	1,22 (54%)*	1,17 (74%)	1,14 (60%)	0,98 (67%)	1,64 (78%)	1,62 (77%)	1,29 (68,3%)	1,19 (70,5%)	1,0 - 1,5
FEV1f (litros)	0,79 (34%)	1,73 (91%)	1,20 (54%)	1,26 (72%)	1,49 (54%)	1,75 (76%)	1,37 (52,0%)	1,37 (63,0%)	0,98 - 1,75
FEF 25-75% i (litros)	0,68 (24%)	1,08 (53%)	1,24 (51%)	0,47 (25%)	0,59 (38%)	1,31 (40%)	0,89 (38,5%)	0,88 (39,0%)	0,52 - 1,27
FEF 25-75% f (litros)	0,49 (17%)	1,98 (82%)	1,08 (39%)	0,97 (43%)	0,68 (20%)	1,45 (51%)	1,1 (42,0%)	1,02 (41,0%)	0,54 - 1,67
FEV1/FVCi (%)	66,1	76,3	63,4	61,5	54,8	65,9	64,7	64,6	57,2 - 72,0
FEV1/FVCf (%)	66,2	77,4	64,6	64,3	53,6	64,0	65,0	64,5	57,0 - 73,0

FEV1i / FEV1f = volume expiratório forçado de primeiro segundo no início e no final do uso do MTX.

FEF 25-75i / FEF 25-75f = fluxo expiratório forçado, entre 25 e 75% da capacidade vital forçada, no início e no final do uso de MTX.

FEV1/FVCi / FEV1/FVCf = razão entre volume expiratório forçado de primeiro segundo e capacidade vital forçada no início e final do uso de MTX.

* os valores entre parênteses referem-se aos percentuais dos valores esperados para idade e altura.

A utilização do metotrexate em crianças asmáticas não está bem estabelecida, havendo apenas dois relatos do seu uso na faixa etária pediátrica. Stemple *et al.*, em 1991, relataram 5 casos de crianças com asma grave, córtico-dependentes, entre 10 e 16 anos, que receberam metotrexate na dose de 15 mg/semana. Três dos pacientes conseguiram interromper a terapêutica com corticóides e outros 2 conseguiram reduzir a dose de corticóide em 90 e 75% respectivamente¹¹. Guss e Portnoy, em 1992, estudaram 7 crianças, entre 3 e 7 anos, com asma crônica córtico-dependente e utilizaram metotrexate com dose inicial de 2,5 mg/semana, aumentando 2,5 mg a cada 4 semanas, atingindo dose total entre 7,5 a 17,5 mg/semana. Esses autores verificaram que cinco pacientes conseguiram reduzir a prednisona e em três desses houve a suspensão do uso de corticóide após período que variou de 4 a 17 meses de uso do metotrexate¹².

Em nossa casuística, todos os pacientes conseguiram redução da prednisona, porém somente três conseguiram sua retirada total. Entretanto, todos os pacientes acabaram necessitando novamente do corticóide oral em dose plena, sendo que em cinco pacientes o tratamento com metotrexate foi suspenso, em média após 39,2 semanas, por sua ineficácia. Quanto ao tempo de uso de metotrexate e sua relação com a retirada total do corticóide, também notamos uma grande variação. Esses dados são concordantes com os diversos relatos da literatura, que apontam o metotrexate como droga poupadora de corticóide, sem modificação da evolução da asma, mas ainda útil, mesmo temporariamente, na redução dos graves efeitos colaterais do corticóide sistêmico utilizado.

Outros fatos que mereceram nossa atenção foram o tempo de uso de metotrexate, muito variável entre os seis pacientes, e a possibilidade de haver uma relação entre esse tempo de uso e a obtenção de seus efeitos sobre a asma. Essa hipótese foi testada e não se demonstrou correlação significativa entre essas variáveis (coeficiente de correlação de 0,3), apesar do pequeno número de pacientes estudados.

A administração de metotrexate por via oral na asma já foi relatada^{7,14,15,17-19} e sua absorção por essa via atinge 65%, com redução a 20% somente quando se usam doses elevadas (maiores de 80mg/m² de superfície corpórea)¹⁰. A utilização dessa via de administração em dois de nossos pacientes não parece ter influenciado os resultados, já que o paciente 3 permaneceu sem uso de corticóide por 10 semanas, mesmo durante o período de uso oral de metotrexate e o paciente 5 obteve redução de 50% da dose inicial de corticóide.

Entre os efeitos colaterais mais comuns do metotrexate estão os gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal), "rash cutâneo", alopecia e alterações hematólogicas^{10,15}. A leucopenia foi observada em um caso, único efeito colateral que motivou a suspensão da droga em nossos pacientes. Pode ocorrer lesão hepática, sendo mais comum em alcoólatras, em pacientes com insuficiência renal, com uso prévio de arsênico e pacientes que apresen-

tem concomitantemente diabetes e obesidade. A elevação de transaminases pode ocorrer, sendo reversível com a suspensão da droga^{10,15}. Os pacientes do presente estudo foram monitorizados para função renal e hepática, sem a ocorrência de qualquer alteração durante a terapêutica.

Menos freqüentemente pode ocorrer fibrose intersticial e asma induzida por metotrexate, além de infecções oportunistas e varicela¹⁵. Um dos pacientes apresentou *Herpes zoster*, tendo sido suspenso o metotrexate por uma semana, com boa evolução após sua reintrodução.

Os pacientes do presente relato, classificados por critérios clínicos como asma grave, não apresentavam alteração grave da função pulmonar, não ocorrendo também uma variação significativa ao final do estudo. Esse fato pode ser explicado pelo uso concomitante de corticóide sistêmico no momento da realização das provas de função pulmonar, sabidamente o mais potente anti-inflamatório conhecido com atuação na asma e que poderia resultar em melhora do padrão obstrutivo dessas provas.

Concluimos, portanto, que o metotrexate é um eficaz poupador de corticóide oral em pacientes com asma grave córtico-dependentes, podendo resultar em melhora dos sintomas clínicos. Porém, em nossa casuística, esse efeito foi temporário, com o retorno à dose inicial de prednisona em todos os pacientes e sem melhora significativa das provas de função pulmonar. Há necessidade, portanto, de estudos controlados, duplo-cegos, em crianças, para sua utilização com maior segurança. Acrescentamos, ainda, que devido à sua toxicidade, seu uso deve ser restrito a casos graves, córtico-dependentes ou córtico-resistentes, que possam se beneficiar da redução das doses de corticóides, mesmo que de maneira temporária.

Referências bibliográficas

1. Moffit JE, Gearhart JG, Yates AB. Management of asthma in children. *Am Fam Physician* 1994;50:1039-50.
2. Sullivan TJ. Is asthma curable? *Pediatric Clin North Am* 1992;39:1363-82.
3. Reed CE. Glucocorticoids in asthma. *Immun Allergy Clin North Am* 1993;13:903-15.
4. Sorkness CA, Bush RK. Alternatives to corticosteroids in the treatment of asthma. *Immun Allergy Clin North Am* 1993;13:917-38.
5. Kamada AK, Spahn JD, Surs W *et al.* Coexistence of glucocorticoid receptor and pharmacokinetic abnormalities: Factors that contribute to a poor response to treatment with glucocorticoids in children with asthma. *J Pediatrics* 1994;124:984-86.
6. Barnes PJ, Adcock IM. Steroid resistance in asthma. *Q J Med* 1995; 88:455-468.
7. Dyer PD, Vaughan TR, Weaver RW. Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:208-12.

8. I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Fortaleza (Ceará), 1994.
9. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1202-18.
10. DRUGDEX - IN Micromedex Inc. Poisindex (R) . Toxicologic Management: Methotrexate. Denver - Colorado, vol. 89, 1996.
11. Stempel DA, Lammert J, Mullarkey MF. Use of methotrexate in the treatment of steroid-dependent adolescent asthmatics. *Ann Allergy* 1991;67:346-8.
12. Guss S, Portnoy J, Methotrexate treatment of severe asthma in children. *Pediatrics* 1992; 89:635-9.
13. Dean AG. EPI-INFO 6.04. Division of Surveillance and Epidemiology. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Atlanta, Georgia, 1996.
14. Mullarkey MF, Webb DR, Pardee NE. Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma. *Ann Allergy* 1986; 56:347-50.
15. Reid DJ, Segars LW. Methotrexate for the treatment of chronic corticosteroid-dependent asthma. *Clin Pharm* 1993;12:762-7.
16. Reisman JJ. Advances in respiratory therapeutics in children. *Curr Sci* 1993;5:216-22.
17. Mullarkey MF, Blumenstein BA, Andrade P et al. Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1988;318:603-7.
18. Shiner RJ, Nunn AJ, Chung KF et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma. *Lancet* 1990;336:137-40.
19. Erzurum SC, Leff JA, Cochran JE et al. Lack benefit of methotrexate in severe steroid-dependent asthma, a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1992;114:353-60.

Endereço para correspondência

Dra. Anete Sevciovic Grumach
Instituto da Criança “Prof Pedro de Alcantara”
Depto.de Pediatria - Fac. de Medicina Univ. de São Paulo
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647 - Cerqueira Cesar
CEP 05403.000 - São Paulo - SP
E-mail: anetesg@icr.hcnet.usp.br