

METOTREXATO

ANTINEOPLÁSICO/ ANTIPSORIÁTICO/ ANTIREUMÁTICO

Metotrexato é um antimetabólito, estruturalmente análogo ao ácido fólico, que inibe de maneira competitiva a atividade da enzima diidrofolato-reductase, sendo considerado quimioterápico específico da fase S (de síntese) do ciclo celular. Sua ação é mais marcante sobre populações celulares em fase de crescimento exponencial, o que explica efeito seletivo sobre células tumorais e ação sobre tecidos em proliferação. Foi originalmente usado em psoríase devido a seu efeito nos queratinócitos em rápida divisão. Sabe-se hoje, entretanto, que o efeito mais marcante do **Metotrexato** pode ser antiinflamatório, diminuindo a quimiotaxia dos polimorfonucleares, inibindo a inflamação cutânea C5-a induzida, diminuindo a quimiotaxia B4-induzida e o número de células OK-T6 positivas na epiderme. Enfim, a eficácia do **Metotrexato** na psoríase deve-se também a suas propriedades imunomoduladoras, freando a produção de IL-1 e diminuindo a densidade de células de Langherhans na epiderme, parecendo ainda ter efeito nas células apresentadoras de antígeno.

Indicações

Como imunossupressor: tratamento de artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, agranulomatose de Wegener, doença de Crohn e psoríase severa.

Como antineoplásico: câncer de mama, cabeça, pescoço, pele e ovário, linfoma não-Hodgkin, sarcoma osteogênico, carcinoma colo-retal, linfoma de Hodgkin, leucemias, carcinoma de esôfago e estômago, carcinoma de pulmão, tratamento gestacional de coriocarcinoma, corioadenoma.

Contra-indicações

Hipersensibilidade a **Metotrexato** e componentes da fórmula. Por ser teratogênico e abortivo não deve ser usado na gravidez ou durante a amamentação, em pacientes com insuficiência renal ou hepática crônica. Não deve ser usado em pacientes com psoríase ou artrite reumatóide que tenham doença crônica de fígado, com evidências laboratoriais de síndrome de imunodeficiência, hipoplasia da medula óssea, leucopenia, trombocitopenia, anemia, alcoolismo.

Precauções

Uso cauteloso em pacientes com pré-existente depressão da medula óssea, com úlceras pépticas, colite ulcerativa, pneumonite, fibrose e cirrose

hepática. Monitorar o uso em pacientes com doenças pulmonares e em pacientes idosos. Evitar o uso de álcool. Pacientes com depuração de creatinina menor que 60 mL/min não devem receber altas doses de **Metotrexato**. Deve ser cauteloso o manuseio de fluidos do corpo de pessoas recebendo agentes antineoplásicos. Pacientes com insuficiência renal ou hepática devem receber ajuste de dose. A relação risco-benefício deve ser avaliada em mulheres em idade de ter filhos. Pacientes devem receber bicarbonato de sódio para alcalinizar a urina durante e depois de receber altas doses de **Metotrexato** e 1-2 litros de fluidos antes de iniciar o tratamento com **Metotrexato**. Uso de altas doses ou por via intratecal não admite soluções formuladas com diluentes contendo conservantes. Terapia com altas doses de **Metotrexato** geralmente necessita do efeito corretivo de ácido folínico. Categoria de risco para gestação D (FDA).

Reações adversas

Aracnoidites (dor de cabeça, rigidez da nuca, vômito, e febre), toxicidade subaguda (paralisia das extremidades, paralisia de nervo craniano, convulsão ou coma), encefalopatia, ruborização da pele, interferência em ogênese e espermatogênese, hiperuricemia, estomatite ulcerativa, glossite, gengivite, náusea, diarreia, anorexia, perfuração intestinal, mucosite, leucopenia, trombocitopenia, azotemia, insuficiência renal, nefropatia, faringite, entre outras.

Interações medicamentosas

A presença de alimentos pode retardar a absorção e diminuir o pico plasmático do **Metotrexato**. Pode diminuir a ação de vacinas de vírus mortos e da fenitoína. Vincristina, etretinoato, salicilatos, sulfonamidas, probenecida, ciclosporina, procarbazina antiinflamatórios não-esteroidais e altas doses de penicilina aumentam a toxicidade do **Metotrexato**. Azatioprina, retinóides e sulfasalazina podem aumentar o risco de hepatotoxicidade. O **Metotrexato** aumenta o nível plasmático das tiopurinas. Ácido fólico ou seus derivados contidos em algumas vitaminas podem diminuir a resposta do **Metotrexato**. Ácido folínico deve ser administrado concomitantemente ou após 24 da administração de **Metotrexato**.

Posologia

Altas doses de **Metotrexato**, ou seja, doses maiores que 100 mg/m² requerem o uso concomitante de ácido folínico. Pacientes recebendo doses maiores que 100 mg/m² devem sofrer alcalinização da urina.

Via Oral

Adultos

Artrite reumatóide: 7,5 mg por semana, em dose única ou dividida: 2,5 mg a cada 8 horas. Dose máxima: 25-30 mg por semana.

Coriocarcinoma: 15-30 mg/dia, durante 5 dias. O ciclo pode ser repetido por 3 a 5 vezes, a intervalo de uma ou mais semanas.

Leucemia linfoblástica: 30 mg/m² semanalmente, fracionados em 2 doses.

Psoríase: 10-25 mg por semana.

Linfoma de Burkitt: 10-25 mg/dia, durante 4 a 8 dias. O ciclo pode ser repetido, a intervalo de 7 a 10 dias.

Linfossarcoma: 0,625-2,5 mg/kg/dia, em combinação com outros antineoplásicos.

Granulomatose de Wegener: 7,5-10 mg por semana. Dose máxima: 18,7 mg por semana.

Câncer de pescoço ou cabeça: 25-50 mg/m² semanalmente.

Crianças

Neoplasias: 7,5-30 mg/m²/semana ou a cada 2 semanas.

Dermatomiosite: 15-20 mg/m² em dose única semanal.

Artrite reumatóide juvenil: 5-15 mg/m², em dose única semanal

Uso tópico

Concentração usual 0,1% para psoríase pustulosa, em placa, palmo-plantar e eritrodérmica.

Referências Bibliográficas

1. Anais Brasileiros de Dermatologia - Tratamento sistêmico da psoríase - Parte I: metotrexato e acitretina. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/artigo.php?artigo_id=159>
2. ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/informes/2004/informe_3.htm>.
3. BATISTUZZO, J. A. O., Formulário Médico-Farmacêutico. São Paulo: Tecnopress, 2002.
4. Fuchs FD, Wanmacher L editors. *Farmacologia Clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
5. PR Vade Mecum de Medicamentos. 10ª edição, 2004/2005.

