Achados laboratoriais associados à acitretina e ao metotrexato no tratamento da psoríase: uma coorte histórica

Laboratorial findings of acitretine and methotrexate on the psoriasis treatment: an historic cohort study

GABRIELA MALDONADO – Residência Médica em Dermatologia. Mestranda em Ciências Médicas – UFRGS.
RENAN RANGEL BONAMIGO – Doutorado. Professor Adjunto de Dermatologia – FFFCMPA.
LIA GONÇALVES POSSUELO – Mestrado. Bióloga – Doutoranda Bioquímica – UFRGS.
RAÍSSA MASSAIA LONDERO – Residência Médica em Dermatologia. Mestranda em Epidemiologia – UFRGS.
ANALIA MALDONADO – Acadêmica de Medicina – UFRGS. Acadêmica de Medicina – UFRGS.

Ambulatório de Dermatologia Sanitária, Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (SES – RS).

✉ Endereço para correspondência:
Gabriela Maldonado
Rua Jacinto Gomes, 73/42
90040270 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 33301968/32229090/92530810
gmald@terra.com.br

RESUMO

Objetivos: Quantificar e avaliar os efeitos adversos causados pelo uso de acitretina e metotrexato o tratamento da psoríase. **Material e métodos:** Foi realizada uma coorte histórica para avaliação de intervenção em pacientes com uso de metotrexato e acitretina para tratamento de psoríase. **Resultados:** Foram revisados os prontuários de 101 pacientes, com um total de 127 tratamentos, tendo sido avaliadas as variáveis sexo, idade, tipo clínico de psoríase, medicação utilizada, dose média, tempo de uso, hepatotoxicidade, mielotoxicidade, nefrotoxicidade, alterações nos lipídeos e comorbidades. A incidência de hepatotoxicidade no grupo todo foi de 8,7% (11/127), sendo de 9% (4/44) no grupo do acitretina e 10,5% (6/58) no grupo do metotrexato. Mielotoxicidade teve incidência de 6% (8/127) em todo o grupo, 2% (1/44) no grupo do acitretina e 10,5% (6/58) no do metotrexato. Hiperlipidemia apresentou incidência de 34% (15/44) nos pacientes em uso de acitretina e 7% (4/58) nos que utilizaram metotrexato, sendo este o efeito adverso mais importante da acitretina (p=0,002). Alterações renais não foram encontradas. **Conclusão:** A principal diferença encontrada pelo estudo foi entre hiperlipidemia causada por acitretina em relação ao metotrexato. Na amostra estudada não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as drogas quanto à hepatotoxicidade e à mielotoxicidade. Os resultados do estudo permitem inferir que o metotrexato, medicação acessível, de baixo custo e bem conhecida do meio médico, demonstra perfil de toxicidade aceitável quando usado em determinadas doses, podendo ter seu uso preferencial cogitado, especialmente em contexto de assistência no setor público.

UNITERMOS: Psoríase, Metotrexato, Acitretina, Efeitos Adversos.

ABSTRACT

Objectives: *To quantify and evaluate the adverse effects caused by acitretine and methotrexate when treating psoriasis.* ***Methods:*** *A retrospective cohort study was performed to evaluate an intervention in patients using methotrexate and acitretine to treat psoriasis.* ***Results:*** *The records of 101 patients were reviewed, with a total of 127 treatments, and the following variables were evaluated: sex, age, clinical type of psoriasis, medication used, mean dose, time of use, hepatotoxicity, myelotoxicity, nephrotoxicity, alterations in the lipids and comorbidities. The rate of occurrence of hepatotoxicity in the group as a whole was 8.7% (11/127), 9% (4/44) in the acitretine group and 10.5% (6/58) in the methotrexate group. Myelotoxicity had a rate of occurrence of 6% (8/127) in the group as a whole, 2% (1/44) in the acitretine group and 10.5% (6/58) in the methotrexate one. The presence of hyperlipidemia was observed in 34% (15/44) of the patients who used acitretine, and in 7% (4/58) of those who used methotrexate, and this was the most important adverse effect of acitretine (p=0.002). No renal alterations were found.* ***Conclusion:*** *The main difference found by the study was between hyperlipidemia caused by acitretine compared to methotrexate. In the sample studied no statistically significant difference was observed between the drugs as to hepatotoxicity and myelotoxicity. The results of the study allow the inference that methotrexate, a low-cost medication, well-known in the medical world, shows an acceptable toxicity profile, and its preferential use can be considered, especially in a context of public care.*

KEYWORDS: *Psoriasis, Methotrexate, Acitretin, Adverse Effects.*

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença cutânea inflamatória crônica recidivante que apresenta proliferação celular excessiva, porém controlada. O mecanismo imunológico se caracteriza pela presença de linfócitos T ativados e macrófagos e pela boa resposta a terapias imunossupressoras (1, 2). A doença possui ocorrência universal, afetando entre 1 e 2% da população. A incidência em homens e mulheres é praticamente a mesma, com início geralmente na terceira década de vida. A qualidade de vida dos pacientes pode ser muito prejudicada e é comparável à de pacientes com câncer, diabetes e outras doenças crônicas (1).

As opções terapêuticas devem ser definidas com base no tipo clínico de psoríase, na sua localização, nos sintomas, na sua extensão, na idade dos pacientes, na resposta aos tratamentos prévios, no acesso aos serviços e terapias, em fatores econômicos, nos aspectos de qualidade de vida (desem-

Recebido: 6/7/2006 – Aprovado: 6/10/2007

06-20-achados laboratoriais.pmd 169 30/10/2007, 13:45

penho de funções diárias) e nas comorbidades.

A terapêutica sistêmica é indicada para pacientes com doença disseminada ou de rápida evolução. O arsenal terapêutico compreende metotrexato (MTX), acitretina, ciclosporina, micofenolato mofetil, sulfassalazina, uso de psoraleno com fototerapia (PUVA) e, mais recentemente, modificadores biológicos de resposta inflamatória (infliximab, etanercept, efalizumab, alefacept) (3).

Devido à maior experiência e facilidade do uso e a boa tolerância por parte dos pacientes, o metotrexato e a acitretina tornaram-se provavelmente as drogas de uso sistêmico mais utilizadas no tratamento da psoríase no Estado do Rio Grande do Sul. Entretanto, esses fármacos apresentam efeitos adversos que podem limitar sua indicação e uso terapêutico, devendo ser prescritos de forma criteriosa e sob controle clínico. Além disso, possuem custos diferentes para seu emprego regular, sendo a acitretina considerada a mais cara.

Os objetivos do presente estudo são quantificar e avaliar as alterações laboratoriais (hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, mielotoxicidade, hiperlipidemia) causadas pelos principais fármacos sistêmicos (metotrexato e acitretina) utilizados no tratamento de psoríase nos pacientes que freqüentam o setor de Dermatoses Crônicas do Ambulatório de Dermatologia Sanitária (ADS) do Estado do Rio Grande do Sul.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo é uma coorte histórica. Foram incluídos todos os pacientes com psoríase em acompanhamento no Setor de Dermatoses Crônicas (ADS) entre março de 2000 e dezembro de 2005, que em algum momento do seu tratamento utilizaram metotrexato e/ou acitretina. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Saúde Pública do Rio Grande do Sul e o consentimento informado institucional foi fornecido previamente à coleta dos dados.

Foram revisados os prontuários de 101 pacientes, com um total de 127 tratamentos, sendo avaliadas as variáveis sexo, idade, tipo de psoríase, medicação utilizada, dose média (em miligramas), tempo de uso (em meses), hepatotoxicidade, mielotoxicidade, nefrotoxicidade, alterações nos lipídeos e comorbidades.

Os pacientes submetidos à terapêutica com metotrexato ou acitretina haviam sido avaliados, como rotina do Serviço, com hemograma, plaquetas, função hepática, função renal, sorologias anti-HIV, anti-HCV, HBsAg, citomegalovírus IgG e IgM e toxoplasmose IgG e IgM, além do perfil lipídico (triglicerídeos e colesterol). Os efeitos adversos descritos em prontuário, com devida comprovação laboratorial foram considerados. Cada curso de medicação foi considerado isoladamente: os pacientes que fizeram uso de duas ou mais medicações durante o seguimento tiveram os tratamentos considerados separadamente na contagem dos dados. Os grupos foram divididos por tipo de tratamento, com os respectivos efeitos colaterais.

Ao longo dos 5 anos, os exames laboratoriais foram realizados em 3 laboratórios diferentes, conveniados ao Sistema Único de Saúde (SUS), porém para cada paciente os exames foram realizados no mesmo laboratório e confirmados em caso de alteração. As alterações laboratoriais foram consideradas como: toxicidade hepática alanino-aminotransferase ou TGO e aspartato-aminotranferase ou TGP, com aumento >1,5 vez o valor considerado normal pelo laboratório (critério adotado arbitrariamente pelos autores devido à variabilidade encontrada na literatura)}; anemia (hemoglobina <11,5g/ dl); leucopenia (leucócitos <3500 cels/µl); plaquetopenia (plaquetas < 130000/µl) e trombocitose (plaquetas > 500000/µl). A hiperlipidemia foi considerada quando colesterol total era maior que 200 mg/dl e/ou triglicerídeos maiores que 150 mg/dl. Ambas alterações lipídicas foram consideradas relacionadas aos fármacos apenas se no exame de base (sem o uso do medicamento) não houvesse anormalidades. A função renal foi avaliada pela dosagem sérica de creatinina (valores normais entre 0,5-1,3).

Foram excluídos da análise os pacientes com comorbidades possivelmente relacionadas às alterações laboratoriais em estudo: hiperlipidemia prévia, etilismo ativo e sorologia positiva ao HCV.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram registrados e armazenados em um banco de dados no programa SPSS 12.0. Foi realizada inicialmente a análise de freqüências simples e, após, o cálculo da incidência de cada desfecho separadamente. Análise de variância (ANOVA) foi realizada para comparar efeitos adversos de cada fármaco, com intervalo de confiança de 95% e $p < 0,05$.

RESULTADOS

Dos 127 tratamentos avaliados, observou-se que 56 (44,1%) eram mulheres e 71 (55,9%) homens, sendo a média de idade entre as mulheres de 44 anos e entre os homens, de 47 anos (Tabela 1). As formas de apresentação da psoríase foram 95,3% (n= 121) placas; 2,4% (n= 3) psoríase palmoplantar e 2,4% (n= 3) artrite psoriásica.

Todos os tratamentos avaliados incluíram regime monoterapêutico. O MTX foi utilizado em 58 (45,7%) pacientes, o acitretina em 44 (34,4%) e outras terapêuticas (fototerapia, dapsona, sulfassalazina e micofenolato mofetil) em 8 (6,3%). Os demais tratamentos (17) foram apenas tópicos, não incluídos na análise.

Foi avaliada a dose de cada fármaco utilizado e observou-se que aqueles pacientes que utilizaram MTX receberam em média 7,5 mg (±3,4) por semana. O grupo do acitretina recebeu em média 25,5 mg /d (±10,5). O grupo do MTX apresentou tempo médio de uso de 16 meses (±32,6) e da acitretina 8,3 meses (±6,6).

06-20-achados laboratoriais.pmd 170 30/10/2007, 13:45

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes segundo gênero e idade

Sexo	n*	Média de idade (anos)	Desvio-padrão
Feminino	56	44	16,2
Masculino	71	47	13,8
Total	127	45,7	14,9

*n = número de pacientes tratados.

Quanto à hepatotoxicidade, foram excluídos da análise pacientes com hepatopatia prévia, seja por hepatite C ou por álcool. A incidência no grupo todo foi de 8,6% (11/127), e individualmente foi de 10,5% (6/58) no grupo do MTX e 9% (4/44) no grupo da acitretina (p= 0,87). Alterações de TGO ocorreram em 7 pacientes, com média de TGO = 82,6 UI / l (variando de 42-126). TGP alterou em 9 pacientes, com média de 94,3UI / l (variando de 42-294). A incidência de mielotoxicidade foi de 6% (8/127) no grupo todo e, individualmente nos tratamentos, 2% (1/44) no grupo da acitretina e 10,5% (6/58) no grupo do MTX (p = 0,23). As principais alterações foram anemia (1 paciente no grupo acitretina e 2 no grupo MTX), plaquetopenia (3 pacientes no grupo do MTX) e trombocitose (1 paciente no grupo MTX). Não houve casos de hepatite medicamentosa grave. Alterações renais não foram encontradas nos pacientes da amostra.

Quanto à alteração do perfil lipídico, foram excluídos da análise 5 pacientes que apresentavam dislipidemia prévia, 2 no grupo do acitretin e 3 no grupo do MTX. Hiperlipidemia foi encontrada em 34% (15/44) dos pacientes do grupo do acitretin e em 6,8% (4/58) dos pacientes que utilizaram MTX (p=0,002), sem repercussões sistêmicas graves (Tabela 2).

Após a detecção e confirmação de um exame laboratorial alterado, a medicação em uso teve dose reduzida ou suspensa, conforme avaliação do médico assistente.

Comorbidades foram descritas em 23 pacientes e as principais foram etilismo (5), hiperlipidemia prévia (5), hipertensão arterial sistêmica (4), depressão (3 casos), soro-positividade ao HCV (3) e ao HIV (2) e rosácea (2) (Figura 1).

Tabela 2 – Efeitos adversos laboratoriais da acitretina e do metotrexato nos pacientes com psoríase

	Acitretina	Metotrexato	p*
Hepatotoxicidade	4 (10%)	6 (10,5%)	0,87
Mielotoxicidade	1 (2,3%)	6 (10%)	0,23
Dislipidemia	15 (34%)	4 (6,8%)	0,002*
p	>0,05	>0,05	

*significância para p < 0,05.

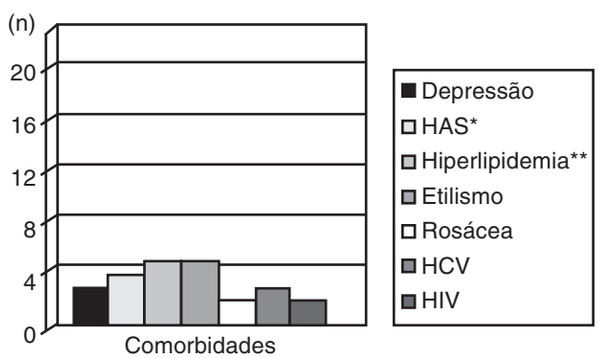


Figura 1 – Principais comorbidades encontradas nos pacientes com psoríase tratados com fármacos sistêmicos que foram excluídas da análise.

DISCUSSÃO

Metotrexate (MTX) foi introduzido como antipsoriásico em 1958 e aprovado pelo FDA em 1972 (3, 4). Atua inibindo a síntese do DNA por competição pela dihidrofolato-redutase e as doses comumente utilizadas são 5-30 mg por semana (1, 5).

Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, fadiga, cefaléia, alopécia e fotossensibilidade. Leucopenia ou trombocitopenia indicam disfunção grave da medula óssea e podem constituir sinal de superdosagem. Insuficiência renal também tem sido descrita. Como a droga é excretada por via renal, pacientes previamente nefropatas não devem ser tratados com MTX. Outro efeito raro e grave é a pneumonite intersticial, possivelmente por hipersensibilidade, podendo levar a fibrose pulmonar.

A hepatotoxicidade é a maior preocupação em relação ao uso do MTX e os pacientes com história prévia de hepatopatia devem ser excluídos do tratamento. O risco de desenvolvimento de fibrose hepática ou cirrose é dose-dependente.

No monitoramento do uso do MTX, hemograma, plaquetas, provas de função hepática e função renal devem ser realizados mensalmente (3, 6).

A acitretina é o retinóide mais usado na psoríase e seus melhores resultados são em lesões pustulosas. Atua regulando o crescimento e diferenciação terminal dos queratinócitos, normalizando o estado hiperproliferativo. As doses recomendadas são de 0,3 a 0,5 mg/kg/dia inicialmente, podendo chegar a 0,75 a 1mg/kg/dia por no mínimo 3 a 4 semanas (1, 4, 6).

Os efeitos adversos da acitretina são dose-dependentes. Os principais são queilite, xerostomia, xeroftalmia, xerodermia, prurido generalizado e perda do extrato córneo palmo-plantar. A elevação do perfil lipídico ocorre principalmente em pacientes com história prévia de dislipidemia, diabete, obesidade, tabagismo ou abuso de álcool. As alterações de enzimas hepáticas também podem ocorrer, mas

06-20-achados laboratoriais.pmd 171 30/10/2007, 13:45

hepatite é vista apenas em 1,5% dos pacientes (6).

É importante o potencial teratogênico da acitretina: meningomielocele e meningoencefalocele, malformações ósseas, palato ogival e dismorfismos faciais podem ser ocasionados. Se a droga for prescrita a mulheres em idade fértil, estas não devem engravidar por um período de 3 anos após a suspensão da droga (4). Quanto ao uso prolongado de acitretina, há relatos de hiperostose, mas não houve evidência concreta em estudos posteriores (7, 8).

Tem sido proposto um esquema de rotação de tratamentos, com o objetivo de minimizar o risco de efeitos adversos. As trocas entre as diferentes terapêuticas devem respeitar características individuais, como fatores de risco prévios, doses cumulativas, resposta clínica e duração do tratamento. Além disso, associações sinérgicas entre as terapêuticas têm sido propostas e realizadas com bons resultados (9, 10).

No presente estudo foi verificado que a incidência de alterações laboratoriais é semelhante aos resultados apresentados na literatura corrente (11). A principal diferença encontrada pelo estudo foi entre hiperlipidemia causada por acitretina em relação ao MTX (p=0,002), sendo revelado como o efeito adverso de maior impacto entre todos os fármacos analisados.

O MTX não apresentou, na amostra estudada, diferença estatisticamente significativa em relação à acitretina quanto à hepatotoxicidade e mielotoxicidade, seus principais e mais graves efeitos adversos descritos.

Devemos ressaltar, entretanto, que é possível que em estudos com maior número de pacientes, a mielotoxicidade, que entre os usuários de MTX foi superior em números absolutos nesse trabalho (10,5% X 2%), venha a mostrar significância estatística.

Sendo assim, os resultados do estudo permitem inferir que o metotrexate, medicação acessível, de baixo custo, bem conhecida e há mais tempo no mercado, demonstrou toxicidade reduzida em relação à acitretina, podendo ter seu uso preferencial cogitado, especialmente em políticas públicas de saúde, pelas vantagens de efetividade demonstradas.

Importante ressaltar que a dose média semanal de MTX verificada pelo estudo pode ser considerada baixa, permanecendo a lembrança da necessidade da monitorização clínico-laboratorial cuidadosa dos pacientes em uso dessas medicações e o respeito às contra-indicações já estabelecidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 6th ed. New York: Mc Graw Hill, 2003.
2. Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000.
3. Menter AM, Krueger GC, Feldman SR, Weinstein GD. Psoriasis treatment 2003 at the new millennium: Position paper on behalf of the authors. J Am Acad Dermatol Aug, 2003 49(2):S39-43.
4. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? J Am Acad Dermatol. 2003 Aug; 49(2 Suppl):S66-77.
5. Roenigk HH, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: Consensus conference J Am Acad Dermatol 1998; 38: 478-85.
6. Roenigk HH, Callen JP, Guzzo CA, Katz HI, Lowe N, Madison K, et al. Effects of acitretin on the liver. J Am Acad Dermatol. 1999 Oct; 41(4):584-8.
7. Lee E, Koo J. Single-center retrospective study of long-term use of low-dose acitretin (Soriatane) for psoriasis. J Dermatol Treat. 2004 Jan; 15(1):8-13.
8. Maier H, Honigsmann H. Assessment of acitretin-treated female patients of childbearing age and subsequent risk of teratogenicity. Br J Dermatol. 2000 Dec; 143(6): 1164-9.
9. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2004 Mar; 50(3): 416-30.
10. Maryles S, Rozenblit M, Lebwohl M. Transition from methotrexate and cyclosporine to other therapies including retinoids, ultraviolet light and biologic agents in the management of patients with psoriasis. J Dermatolog Treat. 2003; 14 Suppl 2:7-16.
11. Warren RB, Griffiths CEM. The potencial of pharmacogenetics in optimizing the use of methotrexate for psoriasis. Br J Dermatol. 2005; 153: 869-73.

06-20-achados laboratoriais.pmd 172 30/10/2007, 13:45