

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica
ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DO METOTREXATO NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO.¹

PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: A REVIEW.

Eduarda Leonilda Fabrin², Isadora Hagemann Brust³, Vanessa Adelina Casali Bandeira⁴

¹ Pesquisa de revisão realizada no curso de Graduação em Farmácia

² Aluna do Curso de Farmácia da UNIJUI, eduardafabrin2017@gmail.com

³ Aluna do Curso de Farmácia da UNIJUI, isadorabrust@outlook.com

⁴ Farmacêutica mestre, docente do Departamento de Ciências da Saúde (DCVida) da Unijui, Orientadora, vanessa.bandeira@unijui.edu.br

INTRODUÇÃO

O metotrexato (MTX), é um medicamento desenvolvido como análogo estrutural do ácido fólico, usado clinicamente no tratamento de câncer e doenças inflamatórias e autoimunes, como a artrite reumatoide (AR) e psoríase (DE EUZEBIO et al., 2010; KRAUSE et al., 2010). Produz poderosos efeitos anti-inflamatórios a partir da redução da produção de diferentes elementos metabólicos e do acúmulo de adenosina intracelular e extracelular (CRONSTEIN, AUNE, 2020). A AR é uma doença autoimune inflamatória e crônica que afeta aproximadamente 1% da população mundial, caracteriza-se pela inflamação do tecido sinovial de múltiplas articulações, levando a destruição tecidual, dor, deformidades e diminui a qualidade de vida de seus portadores (ROMA et al., 2014). Por tratar-se de uma doença crônica, o tratamento da AR busca a redução dos sintomas que impactam na qualidade de vida do paciente, tais como reduzir a dor, fadiga, edema articular e melhorar a função articular, bem como interromper a progressão do dano ósseo-cartilaginoso, prevenir incapacidades e reduzir a morbimortalidade associada (MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010). São utilizados medicamentos que controlam os sintomas da doença como anti-inflamatórios não esteroidais e aqueles que atuam sobre a sua progressão entre eles antirreumáticos sintéticos, biológicos e imunossupressores. O metotrexato, atualmente, representa a primeira escolha terapêutica entre os fármacos que modificam o curso da doença. Além disso, em baixas doses é usado no tratamento de doenças autoimunes e no tratamento de psoríase moderada a grave e artrite psoriática (PEREIRA et al., 2009; BRASIL, 2017).

O metotrexato foi descoberto na década de 1940 a partir de estudo do médico Sidney Farber que realizou testes sobre os efeitos do ácido fólico na leucemia aguda em crianças e do metotrexato, um antagonista do ácido fólico, o qual é utilizado desde 1950 no tratamento oncológico. O desenvolvimento de análogos de ácido fólico decorreu pela descoberta de que a administração de ácido fólico piorou o quadro de leucemia, e que uma dieta deficiente em ácido fólico produziu melhora, o mecanismo de ação atrás destes efeitos era desconhecida na época. Ainda, em 1951, Jane C. Wright demonstrou o uso de metotrexato em tumores sólidos, mostrando remissão do cancro de mama. Apenas em 1980 iniciou seu uso na psoríase e posteriormente no tratamento da AR, com doses muito menores do que as usadas em oncologia, e quanto ao seu efeitos sugere-se que não se dê por morte celular, mas por modulação do sistema imune (BRESSAN et al., 2010). Seu mecanismo de ação se baseia na inibição da di-hidrofolato redutase (DHFR), uma enzima chave no metabolismo do ácido fólico, atua inibindo competitivamente e reversivelmente essa enzima

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

responsável pela redução do folato a tetraidrofolato, com a inibição ocorre acúmulo de diidrofolato e a depleção do tetraidrofolato, a forma ativa do ácido fólico, que atua como cofator da timidilato sintetase na transferência de carbonos é um processo essencial para o mecanismo de síntese de reparo do DNA e replicação celular (CHIBBER et al., 2011). Além disso, atualmente investigam-se diversos mecanismos moleculares relacionados ao metotrexato sobre as funções de várias células envolvidos na inflamação, os quais justificam seu uso clínico no tratamento da AR.

A partir das considerações apresentadas acima, o presente trabalho tem como objetivo identificar os prováveis mecanismos de ação do metotrexato e avaliar as características farmacológicas do uso no tratamento da AR.

Palavras-chaves: Artrite reumatoide; Farmacologia; Inflamação Metotrexato.

Keywords: Pharmacology; Inflammation; Methotrexate; Rheumatoid arthritis.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre as propriedades farmacológicas do metotrexato na AR. O interesse pela temática surgiu durante disciplinas de farmacologia do curso de Farmácia, nas quais foram estudados os aspectos farmacológicas do metotrexato e suas utilizações clínicas. A pesquisa foi realizada no primeiro semestre de 2020, pelo acesso as bases de dados, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/Pubmed), por meio das palavras chaves: artrite; metotrexato; mecanismo de ação e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O metotrexato é um medicamento com relevância clínica no tratamento de diversas doenças, especialmente no tratamento da AR, no qual inicialmente são empregadas baixas doses do medicamento (CARNEIRO et al., 2013). No que se refere especificamente ao tratamento da AR, esse deve ser iniciado o mais cedo possível, pois a terapia medicamentosa intensiva instituída no início da doença previne danos estruturais (erosões), melhorando a capacidade funcional (MOTA et al., 2008). O início da doença, principalmente o primeiro ano, fase inicial, é um momento em que a intervenção farmacológica efetiva pode mudar o desenvolvimento da doença (MOTA et al., 2008). O metotrexato na AR produz poderosos efeitos anti-inflamatórios, essa ação está relacionada a diversas rotas metabólicas provavelmente uma dessas rotas seria a interferência no metabolismo da metionina-homocisteína por inibição da enzima 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (BORMAN et al., 2015) essa é uma das enzimas que dependente de folato catalizando a conversão da homocisteína em metionina. Também como resultado há inibição de síntese de poliaminas que está ligada a ação anti-inflamatórias do metotrexato (CRONSTEIN et al., 2005). Essa síntese é essencial para inúmeras funções celulares como diferenciação, proliferação, síntese proteica e reações imuno-mediadas que resultam em efeitos imuno-moduladores do metotrexato (BARBISAN et al, 2014) A ação anti-inflamatória está ligada também a liberação de adenosina que influencia diretamente na produção de células T (ARRUDA et al., 2004). As publicações evidenciam o que o metotrexato pode regular, direta e indiretamente, a função de quase todos os tipos celulares envolvidos na inflamação, incluindo neutrófilos, monócitos, células T, células B, células endoteliais e sinoviócitos semelhantes a fibroblastos, com reduções no número de leucócitos circulantes (neutrófilos e linfócitos), células que requerem rápida proliferação de células precursoras na medula óssea, geralmente ocorrem em

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

pacientes que tomam metotrexato como medicamento antiproliferativo para o tratamento do câncer. Já a redução na contagem periférica de leucócitos são consideradas uma reação tóxica ao metotrexato no tratamento de doenças inflamatórias, para a qual o metotrexato é administrado em doses 100 vezes a 1.000 vezes inferiores às a dose administrada para doenças malignas (LAURINDO et al.,2004).

A revisão de Cronstein e Aune (2020) apresentam como pontos chaves do mecanismo de ação do metotrexato na AR o inibição e acúmulo intracelular de ribonucleotídeo aminoimidazol-4-carboxamida isso aumenta a liberação de adenosina o que suprime muitas reações inflamatórias e imunológicas por que a adenosina se liga aos receptores da superfície celular. O metotrexato age também inibindo a di-hidrofolato redutase o que leva ao desacoplamento da óxido nítrico sintase que causa o aumento da sensibilidade das células T à apoptose, diminuindo respostas imunes devido o impedimento da redução de diidrobiopterina em tetra-hidrobiopterina. O aumento da quantidade de liberação de adenosina e ativação do receptor A2a de adenosina e inibição da redução de diidrobiopterina para tetra-hidrobiopterina se dá pelo fato de que o metotrexato inibe a ativação do fator nuclear κB . O metotrexato aumento de RNAP21 que não é multifuncional, não codificador longo que direta e indiretamente regula boa parte de processos imunes e inflamatórios críticos. Nesse contexto, o metotrexato inibe importantes propriedades pró-inflamatórias das principais linhagens celulares envolvidas na patogênese da AR, tais como as células T, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos sinoviócitos ao modular as vias de sinalização específicas das célula (CRONSTEIN,AUNE, 2020).

Baseado no seu mecanismo de ação e conseqüente toxicidade, o metotrexato causa depleção de folato, por isso, recomenda-se a suplementação de ácido fólico em paciente usuários de metotrexato, dose de 5 mg/semana, uma vez que doses maiores pode antagonizar o efeito do metotrexado. O tratamento com metotrexato oral, quando prescrito e administrado nas doses e frequências adequadas e monitorado de forma correta pode ser efetivo e seguro, pois os erros na frequentes na sua administração podem causar superdosagem e com isso aparecer sinais de toxicidade caracterizada geralmente por falta de ar, tosse seca persistente, vômito ou diarreia. Em casos mais graves insuficiência renal, pancitopenia, estomatite grave, sepse, lesão pulmonar aguda e insuficiência respiratória, que podem levar ao óbito (PEREIRA et al, 2009).

Ainda sobre potenciais efeitos adversos, destaca-se a elevação de aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase acima de três vezes o limite superior do valor normal, por pelo menos três vezes, justifica a suspensão temporária do metotrexato, podendo ser reinstituído com a normalização dos valores encontrados. O metotrexato é seguro a longo prazo, podendo ser empregado como poupador de corticoide em pacientes com arterite de células gigantes, polimialgia reumática (PMR), dermatomiosite juvenil e lúpus eritematoso sistêmico (LES) com envolvimento cutâneo e/ou articular. Além disso, o metotrexato pode ser usado em associação com outros fármacos antirreumáticos modificadoras da doença, embora se tenha maior risco toxicidade (PEREIRA et al., 2009).

No acompanhamento do usuários de metotrexado deve ser incluído a avaliação de hemograma, creatinina, aspartato aminotransferase/alanina aminotransferase, sorologia para vírus B e C da hepatite e raio X de tórax antes de iniciar o MTX, bem como deve-se questionar o paciente sobre contracepção, comorbidades, uso de drogas ilícitas e álcool, hepatopatias e medicamentos hepatotóxicos. O MTX pode ser mantido durante cirurgias eletivas, mas se sugere a interrupção do MTX por, pelo menos, três meses antes do planejamento de gravidez, tanto em homens quanto em

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica
ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

mulheres (PEREIRA et al., 2009).

A utilização do metotrexato tem sido a base da terapia da AR, mas ainda seu mecanismo de ação na AR está sendo explorado, destacando-se as diferenças do tratamento oncológico. Nesse contexto, o monitoramento adequado do paciente com avaliação clínica, laboratorial e de imagem a cada um a três meses, com avaliações mais frequentes na fase inicial da doença, são importantes para garantir a eficácia e segurança de uso (MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2011).

CONCLUSÃO

Identificou-se que o metotrexato é um medicamento amplamente utilizado no tratamento de diversas condições patológicas, principalmente doenças inflamatórias e auto-imunes como a AR. Nessa condição, o metotrexato apresenta-se como um medicamento modificador do curso da doença e quanto mais cedo se iniciar o tratamento maior a redução da evolução da atrofia dos membros. A utilização do metotrexato tem sido a base da terapia da AR uma vez que os estudos recentes demonstram que a ação nos processos inflamatórios está relacionado a regulação pelo metotrexato na produção e função de quase todos os tipos de células envolvidas no processo de inflamação tanto diretamente como indiretamente, incluindo neutrófilos, monócitos, células T, células B, células endoteliais e sinoviócitos que são células envolvidas no processo de inflamação. Além disso, verifica-se que a utilização do metotrexato é segura a longo prazo, principalmente quando acompanhado de suplementação de ácido fólico e de acompanhamento clínico.

REFERÊNCIAS

ALARCÓN, G.S., et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter, case-control study. *Annals of Internal Medicine*. 1997. v.127. p. 356-64.

ALVEZ, Jorge Augusto Nunes Rodrigues et al. Toxicidade hepática é rara em pacientes com artrite reumatoide usando terapia combinada de leflunomida e metotrexato. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 51, n. 2, p. 141-144, Apr. 2011.

ARRUDA, Lúcia; YPIRANGA, Sylvia; MARTINS, Gladys Aires. Tratamento sistêmico da psoríase - Parte II: Imunomoduladores biológicos. *A. Bras. Dermatol.* Rio de Janeiro, v. 79, n. 4, p. 393-408, agosto de 2004.

BORMAN, Páinar et al. Polimorfismo do gene timidilato sintase e nível plasmático total de homocisteína em um grupo de pacientes turcos com artrite reumatoide: relação com a atividade da doença e toxicidade ao metotrexato. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 55, n. 6, p. 485-492, Dec. 2015

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Portaria SAS/MS nº 710, de 27 de junho de 2013, retificada em 06 de março de 2014 e 10 de junho de 2014. Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/Artrite-Reumatoide.pdf>>

BRESSAN, Aline Lopes et al. Imunossupressores na Dermatologia. *A. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 85, n. 1, p. 9-22, fevereiro de 2010.

Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

CARNEIRO, Sueli et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo , v. 53, n. 3, p. 227-241, June 2013.

GOELDNER, I et al.. Artrite reumatoide: uma visão atual. *Bras. Patol. Med Lab.*, v. 47, n. 5, -, 495-503, out, 2011. LATEEF O, et al. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf.*, v. 4, n. 4, p.723-730, 2005.

INSTITUTO PARA A PRÁTICA SEGURA NO USO DE MEDICAMENTOS – ISMP. METOTREXATO DE USO ORAL. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/07/V1N4>. Acesso em julho de 2020.

LAURINDO, IMM et al. Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. **Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo, v. 44, n. 6, p. 435-442, dezembro de 2004.

LONDONO, John et al. Eficácia terapêutica e segurança de metotrexato + leflunomida em pacientes colombianos com artrite reumatoide ativa refratária ao tratamento convencional. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo , v. 52, n. 6, p. 837-845, Dec. 2012.

MINISTERIO DA SAUDE, MOTA, Licia Maria Henrique da et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo , v. 51, n. 3, p. 207-219, June 2011.

MOTA, Licia Maria Henrique da et al. Atualização em reumatologia: artrite reumatóide inicial. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 48, n. 6, p. 360-365, dezembro de 2008.

MOTA, Licia Maria Henrique da; LAURINDO, Ieda Maria Magalhães; SANTOS NETO, Leopoldo Luiz dos. Princípios gerais do tratamento da artrite reumatoide inicial. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 360-362, 2010.

NAGAYOSHI, Beatriz Aiko et al. Artrite reumatoide: perfil de pacientes e sobrecarga de cuidadores. **Rev. bras. geriatr. gerontol.**, Rio de Janeiro , v. 21, n. 1, p. 44-52, Feb. 2018.

PASSOS, L.F.S. Artrite reumatoide: novas opções terapêuticas. *Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica*, v. 1, n. 15, 2016.

PEREIRA, Ivânio Alves et al. Recomendações nacionais baseadas em evidências científicas e opiniões dos especialistas sobre o uso do metotrexato nas doenças reumáticas, especialmente na artrite reumatoide: resultados da iniciativa 3E do Brasil. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 346-361, Aug. 2009.

PORTARIA CONJUNTA Nº 16. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. 2019. Disponível em: acesso em: junho 2020

ROMA, Izabela et al. Qualidade de vida de pacientes adultos e idosos com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo , v. 54, n. 4, p. 279-286, Aug. 2014.



Evento: XXVIII Seminário de Iniciação Científica

ODS: 3 - Saúde e Bem-estar

Parecer CEUA: 017/19

Parecer CEUA: CAAE: 84431118.2.0000.5350