



# Metotrexato em crianças e adolescentes com dermatite atópica: série de casos

*Methotrexate in children and adolescents with atopic dermatitis: a case series*

Alana Ferraz Diniz<sup>1</sup>, Dayanne Mota Veloso Bruscky<sup>1</sup>, Ana Carla Augusto Moura Falcão<sup>1</sup>, Ana Caroline Cavalcanti Dela Bianca Melo<sup>1</sup>, Décio Medeiros Peixoto<sup>1</sup>, Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele que nas suas formas moderadas e graves afeta profundamente a qualidade de vida dos seus portadores e familiares. O metotrexato tem sido indicado *off-label* para casos graves e refratários em crianças e adolescentes, pois é uma opção terapêutica acessível e de baixo custo. Existe uma escassez de publicações envolvendo a medicação, sobretudo na faixa etária pediátrica. **Objetivo e método:** O presente estudo busca avaliar as características clínicas das crianças e adolescentes em uso atual ou prévio de metotrexato para tratamento de dermatite atópica moderada ou grave. Foram incluídos 10 pacientes, 60% do gênero masculino, mediana de idade no início do metotrexato de 14 anos (variando de 3 a 18 anos), e mediana do tempo de evolução da dermatite atópica de 14 anos (variando de 3 a 17 anos). Rinite alérgica e asma em 100% e 50% casos, respectivamente, e transtornos psíquicos em 60%. **Resultados:** Seis pacientes obtiveram melhora clínica com mediana de tempo de 9 meses (variando de 4 a 14 meses) e mediana do *Scoring Atopic Dermatitis* inicial de 50,5 (IIQ 13,8) e de 32,5 (IIQ 24,3) após 12 a 15 meses de tratamento. Efeitos adversos foram observados em 20% dos casos, e suspensão do metotrexato em apenas um paciente. **Conclusão:** Nesta série de casos com dez pacientes houve melhora clínica em seis, com poucos efeitos adversos, sendo uma alternativa terapêutica válida.

**Descritores:** Dermatite atópica, metotrexato, criança, adolescente.

## ABSTRACT

**Introduction:** Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease of the skin that in its moderate and severe forms profoundly affects the quality of life of patients and their families. Methotrexate has been used *off-label* for severe and refractory cases in children and adolescents, as it is an affordable and low-cost therapeutic option. There is a lack of publications addressing this medication, especially in the pediatric age group. **Objective and method:** The present study seeks to evaluate the clinical characteristics of children and adolescents in current or previous use of methotrexate for the treatment of moderate or severe atopic dermatitis. Ten patients were included, 60% were male, median age at the beginning of methotrexate use was 14 years (ranging from 3 to 18 years), and median time of course of atopic dermatitis was 14 years (ranging from 3 to 17 years). Allergic rhinitis and asthma were found in 100% and 50% of cases, respectively, and mental disorders in 60%. **Results:** Six patients achieved clinical improvement with a median time of 9 months (ranging from 4 to 14 months) and a median score in the initial *Scoring Atopic Dermatitis* of 50.5 (interquartile range, 13.8) and 32.5 (interquartile range, 24.3) after 12 to 15 months of treatment. Adverse effects were reported in 20% of cases, and methotrexate discontinuation in only one patient. **Conclusion:** In this case series of ten patients, methotrexate led to clinical improvement in six patients with few adverse effects, thus being a valid therapeutic alternative.

**Keywords:** Atopic dermatitis, methotrexate, child, adolescent.

## Introdução

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele com prevalência média no Brasil de 6,8% para escolares, 4,7% para adolescentes

e até 18% dos casos são considerados graves<sup>1,2</sup>. Afeta profundamente a qualidade de vida dos seus portadores e familiares, principalmente em razão do

1. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia Clínica - Recife, PE, Brasil.

Submetido em: 02/11/2020, aceito em: 27/11/2020.

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):458-63.

prurido cutâneo, dos distúrbios do sono e do estigma social<sup>3,4</sup>.

Quando o acometimento cutâneo é significativo, o impacto na qualidade de vida dos pacientes pediátricos é comparado a outras doenças crônicas, como fibrose cística e encefalopatia hipóxico-isquêmica não progressiva, e estudos ressaltam a associação com transtorno de ansiedade e depressão, déficit de atenção e hiperatividade nas crianças e, inclusive, suicídios em adolescentes<sup>4-7</sup>. Acrescente-se que a repercussão social da doença moderada e grave é exacerbada pelo fato dos custos com o tratamento da dermatite atópica poderem ser substanciais<sup>8</sup>.

O metotrexato tem sido indicado *off-label* para casos graves e refratários na pediatria, pois é uma opção terapêutica acessível, de baixo custo, e assim algumas vezes é considerada para a criança ou adolescente com dermatite atópica<sup>9-12</sup>. Os efeitos adversos incluem fibrose pulmonar, estomatites, citopenias, aumento do risco infeccioso e intolerância

gastrointestinal (sendo mais comuns náuseas) e elevação das enzimas hepáticas<sup>10,11</sup>.

Um estudo randomizado controlado para tratamento de dermatite atópica grave em crianças comparou a ciclosporina com metotrexato e ambas foram consideradas efetivas<sup>13</sup>. Existe uma escassez de publicações, sobretudo na faixa etária pediátrica, e apenas pequenos estudos têm avaliado a eficácia e segurança clínica do uso do metotrexato no grupo citado<sup>6,11,14</sup>. O presente estudo busca avaliar as características clínicas das crianças e adolescentes em uso atual ou prévio de metotrexato para tratamento de dermatite atópica moderada ou grave.

### Relatos dos casos

As características da série de casos estudada, os antecedentes pessoais e as particularidades do uso do metotrexato estão apresentados sumariamente nas Tabelas 1, 2 e 3. Incluídos 10 pacientes, 6 do

**Tabela 1**

Dados demográficos de 10 pacientes com dermatite atópica em uso de metotrexato

Características	Valor
<b>Sexo, n (%)</b>	
Masculino	6 (60%)
Feminino	4 (40%)
<b>Tempo de evolução da dermatite atópica (mediana)</b>	14 anos (variando de 3 a 17 anos)
<b>Idade de início do metotrexato (mediana)</b>	14 anos (variando de 3 a 18 anos)
<b>Comorbidades alérgicas, n (%)</b>	
Rinite alérgica	10 (100%)
Asma	5 (50%)
<b>Transtornos psiquiátricos, n (%)</b>	
Transtorno de ansiedade e depressão	4 (40%)
Transtorno <i>borderline</i>	1 (10%)
TDAH <sup>a</sup>	1 (10%)
<b>Histórico de tratamento sistêmico prévio, n (%)</b>	
Ciclosporina	2 (20%)
Ciclosporina e micofenolato	1 (10%)
<b>Motivo da suspensão da ciclosporina, n (%)</b>	
Elevação da pressão arterial e infecção grave	1 (10%)
Ausência de resposta clínica	1 (10%)
Indisponibilidade da medicação	1 (10%)
<b>Motivo da suspensão do micofenolato, n (%)</b>	
Ausência de resposta clínica	1 (10%)

<sup>a</sup> TDAH = Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

sexo masculino, com mediana de idade no início do metotrexato de 14 anos (variação de 3 a 18 anos) e mediana do tempo de evolução da doença de 14 anos (variação de 3 a 17 anos). Doenças alérgicas associadas como rinite ocorreram em todos os casos, enquanto a asma esteve presente em 5 pacientes, e em 6 havia diagnóstico de transtornos psíquicos associados (quatro com transtorno de ansiedade e depressão, um com transtorno *borderline*, e um com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade). Três pacientes foram submetidos a tratamentos sistêmicos prévios, dos quais todos fizeram uso de ciclosporina e apenas um paciente fez uso de micofenolato mofetil. A ciclosporina foi suspensa por elevação da pressão arterial e infecção grave em um paciente, e por ausência de resposta em outro paciente. O micofenolato

mofetil foi suspenso por ausência de melhora clínica após dois anos de uso.

O motivo da indicação do metotrexato foi efeito adverso e falha terapêutica da terapia imunossupressora em dois casos, e indicado nos demais pacientes pelo custo da medicação e acessibilidade. Todos os pacientes realizaram reposição de ácido fólico e exames laboratoriais de controle a cada 3 meses, a dose inicial foi de 0,2 mg/kg/semana progredindo 0,7 mg/kg/semana (máximo de 25 mg/semana), sendo o ajuste de doses realizado de acordo com a evolução clínica, SCORAD e ausência de efeitos adversos. A terapia básica com hidratação e controle de fatores exacerbantes foi mantida, e os pacientes fizeram uso de corticoterapia tópica e antibioticoterapia sistêmica, quando necessário.

**Tabela 2**

Avaliação do uso do metotrexato de 10 pacientes com dermatite atópica

Características	Valor
<b>Motivo da indicação do metotrexato, n (%)</b>	
Custo e disponibilidade da medicação	8 (80%)
Falha de tratamento e/ou efeitos adversos	2 (20%)
<b>Efeitos adversos do metotrexato, n (%)</b>	
Queda de cabelo	1 (10%)
Alterações de comportamento	1 (10%)
<b>Melhora clínica, n (%)</b>	6 (60%)
<b>Avaliação da resposta</b>	
SCORAD do início do tratamento (mediana/ IIQ)	50,5/13,8
SCORAD com 12 a 15 meses (mediana/ IIQ)	32,5/24,3
<b>Tempo para alcançar melhora clínica (mediana)</b>	9 meses (variando de 4 a 14 meses)
<b>Suspensão do metotrexato, n (%)</b>	
Efeito adverso	1 (10%)
Indisponibilidade da medicação	1 (10%)
Melhora clínica	1 (10%)
<b>Indicação de Dupilumabe</b>	3 (30%)
<b>Cultura de lesão cutânea, n (%)</b>	
Não coletada	4 (40%)
Coletada	6 (60%)
Positiva para <i>Staphylococcus aureus</i>	3 (30%)
Positiva para <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (10%)
Positiva para <i>Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae</i>	1 (10%)
Positiva para <i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (10%)
<b>Piodermites, n (%)</b>	4 (40%)

Melhora clínica foi observada em 6 pacientes com mediana de tempo para alcançá-la de 9 meses (variação de 4 a 14 meses), e a mediana do SCORAD inicial caiu de 50,5 (IIQ 13,8) para 32,5 (IIQ 24,3) após 12 a 15 meses de tratamento.

Não foram registrados episódios infecciosos graves nestes 10 pacientes. Durante o período analisado, seis pacientes realizaram cultura de lesão cutânea, das quais três foram positivos para *Staphylococcus aureus*, um foi positivo para *S. aureus* associado a *Streptococcus pyogenes* (o mesmo paciente apresentou culturas positivas isoladamente para *S. aureus*), outro foi positivo para *Klebsiella pneumoniae spp pneumoniae* e outro para *Acinetobacter baumannii*. Quatro pacientes apresentaram piora das lesões cutâneas compatíveis com piodermites.

Efeitos adversos foram observados em dois pacientes, relatados queda de cabelo e alteração de comportamento. Em relação à alteração de comportamento, uma paciente apresentou irritabilidade excessiva e humor depressivo, com piora cerca de 12 a 24h após a ingestão da medicação e desaparecimento dos sintomas após suspensão do metotrexato.

Até a finalização do estudo, sete pacientes continuavam a fazer uso do metotrexato e a indicação de imunobiológico ocorreu em três pacientes.

## Discussão

O metotrexato tem sido frequentemente prescrito em crianças apesar dos estudos limitados nessa faixa etária<sup>14</sup>. Purvis e cols., em estudo observacio-

**Tabela 3**

Distribuição de 10 pacientes com dermatite atópica em uso de metotrexato

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexo	M	F	M	M	F	F	M	M	M	F
Comorbidades	RA	RA AS	RA	RA AS	RA	RA AS	RA AS	RA AS	RA	RA
Transtornos psiquiátricos	–	–	–	AD	AD	TB	TD	AD	–	AD
Tempo de evolução da doença (anos)	11	8	14	7	20	19	4	16	5	18
Idade de início do MTX (anos)	11	16	14	7	18	16	4	15	3	14
SCORAD inicial	51	26	43	55	50	56	40	64	53	40
Melhora clínica	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Efeitos adversos ao MTX	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Suspensão do MTX	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Motivo da suspensão do MTX	MC	–	–	–	–	–	–	–	EA	FA
Indicação de dupilumabe	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não
Culturas de lesão cutânea	NC	NC	ST	ST SP	ST	ST	NC	KP	AB	NC

M = masculino, F = feminino, RA = rinite alérgica, AS = asma, AD = Transtorno de ansiedade e depressão, TB = Transtorno *borderline*, TD = Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, MC = melhora clínica, EA = efeito adverso, FA = falta de adesão, ST = *Staphylococcus aureus*, SP = *Streptococcus pyogenes*, KP = *Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae*, AB = *Acinetobacter baumannii*, NC = não coletou, MTX = metotrexato.

nal descritivo publicado em 2019, mostraram que o uso de metotrexato para dermatite atópica grave em crianças e adolescentes foi efetivo em 83% dos casos<sup>7</sup>. Da mesma forma, Anderson e cols. também em 2019, mostraram efetividade de 76,4%<sup>6</sup>. Taieb e cols. e Deo e cols. mostraram 53% e 75% de melhora respectivamente, e, em consonância com a literatura, observamos melhora clínica em seis pacientes<sup>9,15</sup>.

A taxa de efeitos adversos com o uso do metotrexato nessa faixa etária mostrou-se bastante variável entre os estudos com metodologia semelhante (de 9% a 50,9% dos pacientes), com suspensão da droga em apenas uma pequena parcela dos casos, principalmente por alterações hematológicas, náuseas e alterações de enzimas hepáticas<sup>6,7,9,15</sup>. O nosso estudo mostrou casuística de eventos adversos dentro do encontrado na literatura, levando à descontinuação da medicação em apenas um paciente, ressaltando a boa tolerabilidade do metotrexato neste grupo de crianças. É interessante observar que nenhum paciente do estudo apresentou os efeitos adversos mais comuns relatados do metotrexato. Talvez o controle laboratorial rigoroso, o aumento da dose condicionada a resultados laboratoriais dentro da normalidade e o seguimento regular desses pacientes foram determinantes para esse achado.

Dvorakova e cols., em estudo retrospectivo, observaram que o metotrexato tinha um início de ação mais longo do que a ciclosporina, mas com tempo livre de doença maior após suspensão da droga e o tempo médio para o primeiro sinal de melhora foi de 11,3 semanas, variando de 3 a 24 semanas<sup>14</sup>. Em nossos pacientes a mediana de tempo para melhora clínica foi em torno de nove meses, e todos iniciaram com doses mínimas da medicação, com ajuste gradual.

Um ponto notável no acompanhamento dos pacientes portadores de dermatite atópica são as infecções cutâneas, mais frequentes do que na população em geral. As infecções podem levar a exacerbações, falhas terapêuticas e dificuldade de controle de doença, sobretudo no contexto do desenvolvimento de superantígenos<sup>2</sup>. Os agentes mais comumente discutidos são o *S. aureus*, presente em mais de 90% dos pacientes com dermatite atópica, e os fungos, sobretudo do gênero *malassezia*<sup>2,5</sup>. Em estudo de Anderson e cols., foi observado que 47% dos pacientes adquiriram pelo menos uma infecção cutânea enquanto tomavam metotrexato, sendo o agente mais encontrado o *S. aureus*<sup>6</sup>. Nossos pacientes seguiram essa tendência, pois o *S. aureus* foi o agente mais encontrado, associado ou isoladamente.

## Conclusão

Nesta série de casos com 10 pacientes houve melhora clínica em 6, com poucos efeitos adversos, sendo assim uma alternativa terapêutica a ser considerada nesta faixa etária. As limitações deste estudo estão relacionadas à pequena amostragem e à obtenção de dados a partir de prontuários. Entretanto, corrobora para a necessidade de ensaios clínicos que envolvam metotrexato no tratamento sistêmico da dermatite atópica em crianças e adolescentes, o que vai possibilitar melhor compreensão dos seus efeitos e aplicabilidade, tendo em vista o impacto social, financeiro e psíquico desta doença.

## Referências

- Hanifin JM, Reed ML, Drake LA, Koo J, Lebwohl MG, Leung DYM, et al. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis*. 2007;18(2):82-91.
- Antunes AA, Solé D, Carvalho VO, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma, Alerg e Imunol*. 2017;1(2):131-56.
- Brar KK, Nicol NH, Boguniewicz M. Strategies for Successful Management of Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2019;7(1):1-16. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.10.021>.
- Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2019;123(2):144-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.04.020>
- Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10023):1109-22. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X).
- Anderson K, Putterman E, Rogers RS, Patel D, Treat JR, Castelo-Soccio L. Treatment of severe pediatric atopic dermatitis with methotrexate: A retrospective review. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(3):298-302.
- Purvis D, Lee M, Agnew K, Birchall N, Dalziel SR. Long-term effect of methotrexate for childhood atopic dermatitis. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(12):1487-91.
- Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2018;120(1):10-22.e2. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2017.10.039>.
- Taieb Y, Baum S, Ben Amitai D, Barzilai A, Greenberger S. The use of methotrexate for treating childhood atopic dermatitis: a multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2019;30(3):240-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2018.150886>.
- Awasthi S, Rothe MJ, Eichenfield LF. Atopic dermatitis: Kids are not just little people. *Clin Dermatol* [Internet]. 2015;33(6):594-604. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.09.002>.
- Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma, Alerg e Imunol*. 2017;1(2):131-56.
- Puig L. Methotrexate: New therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(6):583-9.

13. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: A multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013;172(3):351-6.
14. Dvorakova V, O'Regan GM, Irvine AD. Methotrexate for Severe Childhood Atopic Dermatitis: Clinical Experience in a Tertiary Center. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(5):528-34.
15. Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol*. 2014;53(8):1037-41.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Alana Ferraz Diniz  
E-mail: alanafdiniz@gmail.com