

ORIGINAL ARTICLE

Determinants for Drug Survival of Methotrexate in Patients with Psoriasis: 10-Years Retrospective Analysis of DERMA.PT Registry

Determinantes do Tempo de Sobrevivência do Metotrexato na Psoríase: Análise Retrospectiva de 10 Anos do Registo DERMA.PT

Received/Recebido
2021/09/11Accepted/Aceite
2021/10/23Published/Publicado
2021/12/30Nuno Gomes¹, Camila Dias^{2,3}, Filomena Azevedo¹, Sofia Magin²¹Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ), Porto, Portugal²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto³CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e em Serviços de Saúde, Porto, Portugal

ABSTRACT – Introduction: Methotrexate has been used in the systemic treatment of psoriasis since 1950 and remains a first-line drug. It is important to assess the factors that influence its discontinuation. The aim of the authors was to identify determinants of drug survival of methotrexate in patients with psoriasis.

Methods: A retrospective analysis was performed concerning patients who started psoriasis treatment with methotrexate between January 2010 and January 2020 and were included in the national registry DERMA.PT by the Centro Hospitalar Universitário São João.

Results: A total of 146 patients with psoriasis treated with methotrexate alone or in combination with phototherapy were identified. Most were male (55%), with a mean age of 51 ± 13 years and 65% had psoriasis for more than 10 years. Psoriasis vulgaris (49%) and psoriatic arthritis (47%) were the most common forms of psoriasis, with a mean initial PASI of 10.7 ± 5.6 . The majority of patients were methotrexate-naïve. In total, 66 (45%) patients discontinued treatment, with a mean survival time of 18.0 ± 15.5 months. The most common reasons for discontinuation were ineffectiveness (32%), poor compliance (18%) and gastrointestinal intolerance (11%). Previous treatment with cyclosporine and the presence of psoriatic arthritis had both statistically significant associations with the discontinuation of methotrexate. In most cases, a switch to anti-TNF α monoclonal antibody was performed.

Discussion: In recent years, retrospective studies have been published focusing on the drug survival of methotrexate in psoriasis, ranging from 12 to 21 months. The main reasons for discontinuation were ineffectiveness and adverse effects, namely gastrointestinal. Our study is in line with what has been described but stands out for the high percentage of patients who maintained treatment. The tremendous evolution in the treatment of psoriasis over the 10-year period of the study greatly influenced the results. The main limitation of this analysis results from its retrospective nature.

Conclusion: The results are in agreement with the published survival characteristics of methotrexate and reinforce its importance and role of this drug in the treatment of this disease.

KEYWORDS – Methotrexate/therapeutic use; Portugal; Psoriasis/therapy; Registries.

RESUMO – Introdução: O metotrexato é utilizado no tratamento sistémico da psoríase desde 1950, continuando a ser um fármaco de primeira linha. É importante avaliar os fatores que influenciam a sua descontinuação. O objetivo dos autores foi identificar determinantes do tempo de sobrevivência do metotrexato em doentes com psoríase.

Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva dos doentes incluídos no registo nacional DERMA.PT pelo Centro Hospitalar Universitário São João e que iniciaram tratamento para a psoríase com metotrexato entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020.

Resultados: Foram identificados 146 doentes com psoríase tratados com metotrexato em monoterapia ou em associação com fototerapia. A maioria era do sexo masculino (55%), com idade média de 51 ± 13 anos e com psoríase há mais de 10 anos. A psoríase vulgar (49%) e a psoríase artropática (47%) foram as formas mais comuns de psoríase, com um PASI inicial médio de $10,7 \pm 5,6$. A maioria dos doentes era naïve para o tratamento com metotrexato. No total, 66 (45%) doentes descontinuaram o tratamento, com um tempo médio de sobrevivência do fármaco de $18,0 \pm 15,5$ meses. As razões mais comuns de descontinuação foram ineficácia (32%), má adesão terapêutica (18%) e intolerância gastrointestinal (11%). O tratamento prévio com ciclosporina e a presença de artrite psoriática associaram-se ambos à descontinuação do metotrexato (estatisticamente significativo). Na maioria dos casos, foi realizado switch para anticorpo monoclonal anti-TNF α .

Discussão: Nos últimos anos, foram publicados estudos retrospectivos com enfoque no tempo de sobrevivência do metotrexato na psoríase, que revelaram um tempo médio entre 12 a 21 meses. As principais razões de descontinuação foram a ineficácia e os efeitos adversos, nomeadamente gastrointestinais. O nosso estudo está em linha com o descrito mas destaca-se pela elevada percentagem de doentes que mantiveram o tratamento.

A tremenda evolução no tratamento da psoríase ao longo dos 10 anos do estudo influenciou grandemente os resultados. A principal limitação desta análise resulta do facto de ser um estudo retrospectivo.

Conclusão: Os resultados estão de acordo com as características de sobrevivência do metotrexato publicadas e reforçam a sua importância e o seu papel no tratamento desta doença.

PALAVRAS-CHAVE – Metotrexato/uso terapêutico; Portugal; Psoríase/tratamento; Registos.

O que este estudo adiciona

Estudo português sobre o tempo de sobrevivência do metotrexato e as principais razões da sua descontinuação na psoríase. Adiciona evidência da “vida real” sobre o tratamento desta doença. Numa época em que as novas opções terapêuticas são vastas, reforça a importância e utilidade de um dos tratamentos sistémicos clássicos da psoríase, enaltece a importância da seleção apropriada dos doentes e identifica factores preditivos de falência do fármaco (uso prévio de ciclosporina e psoríase artropática).

INTRODUÇÃO

A psoríase moderada a grave tem um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes e associa-se frequentemente a importantes comorbilidades e mortalidade precoce. O tratamento da psoríase pode incluir fototerapia e/ou fármacos tópicos, orais e/ou biotecnológicos, dependendo do tipo e extensão da doença, impacto na vida do doente e dos resultados de tratamentos prévios.¹

O metotrexato (MTX) é usado no tratamento da psoríase desde 1950 e é atualmente o fármaco oral mais comumente prescrito. Trata-se de um antagonista do ácido fólico com efeitos antiproliferativos e imunomoduladores. É geralmente bem tolerado, mas reações adversas *minor* como náuseas, anorexia e fadiga são comuns. As toxicidades *major* incluem mielosupressão, hepatotoxicidade e fibrose pulmonar.^{2,3}

É importante avaliar os fatores que influenciam a descontinuação dos fármacos usados no tratamento de uma doença crónica, com impacto na qualidade de vida e com múltiplas comorbilidades associadas, como é o caso da psoríase. O objetivo primário dos autores foi identificar determinantes do tempo de sobrevivência (*drug survival*) do MTX em doentes com psoríase. O tempo de sobrevivência reflete a eficácia, segurança e satisfação com o tratamento, sendo um indicador do sucesso terapêutico e um dado útil na abordagem dos doentes.¹

Os objetivos secundários foram os seguintes: caracterizar os perfis demográfico e clínico dos doentes com psoríase antes e após a instituição do MTX, determinar os principais motivos para descontinuação do tratamento com MTX, descrever os efeitos adversos que levaram à sua descontinuação e identificar as opções terapêuticas alternativas ao MTX que levam à troca (*switch*) deste fármaco.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva longitudinal não-intervencional dos doentes adultos, incluídos no registo nacional DERMA.PT pelo Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ), que iniciaram tratamento para a psoríase com MTX oral ou subcutâneo entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020. Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: idade inferior a 18 anos aquando do início do fármaco (t0), uso de outro tratamento sistémico para a psoríase (exclui fototerapia) em associação ao MTX e ausência de registos clínicos que permitissem a inclusão do doente. Foram recolhidas variáveis demográficas (sexo, idade), variáveis relacionadas com a psoríase (tipo clínico predominante, presença de artrite psoriática, comorbilidades, duração, tratamentos anteriores) e variáveis relacionadas com o MTX

(score PASI em t0, dose, via de administração, razão de descontinuação, duração do curso terapêutico, troca para que fármaco). A descontinuação do MTX foi definida como a cessação do tratamento por mais de 90 dias ou o momento em que o MTX foi combinado com outro tratamento sistémico para a psoríase. De facto, a partir do momento em que um tratamento sistémico como, por exemplo, fármaco biotecnológico anti-TNF α , se associava ao MTX, o doente era considerado como tendo descontinuado o MTX, mesmo que na realidade tivesse mantido tratamento com este fármaco.

A análise descritiva considerou a apresentação de frequências absolutas e relativas em percentagem para as variáveis de natureza categórica, e a média, mediana, desvio padrão, valor máximo e mínimo para as variáveis de natureza contínua. A significância estatística para as análises comparativas entre variáveis foi testada através do teste do Qui-quadrado de independência ou o teste exacto de Fisher em variáveis de natureza categórica, e teste-t para amostras independentes em variáveis de natureza contínua. O tempo desde o início do tratamento até à descontinuação foi avaliado utilizando a análise de sobrevivência com o estimador de Kaplan-Meier e o teste de LogRank para a comparação de grupos. Para os doentes que não descontinuaram, a data utilizada como último contacto foi de 31 de janeiro de 2020. Em todos os testes de hipóteses foi considerado um nível de significância de $\alpha=5\%$. A análise estatística foi realizada com recurso ao software SPSS®, versão 27.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

RESULTADOS

Foram identificados 146 doentes com psoríase tratados com MTX em monoterapia ou em associação com fototerapia. A maioria era do sexo masculino (55%), a idade média era 51 ± 13 anos. Noventa e quatro (65%) doentes tinham psoríase há pelo menos 10 anos e 91 (62%) tinham comorbilidades, sendo as mais frequentes a hipertensão arterial (37%), a dislipidemia (26%) e a obesidade (15%). As formas mais comuns de psoríase foram a vulgar (49%) e a artropática (47%). Quatro doentes apresentavam psoríase palmoplantar e um doente apresentava psoríase guttata (Tabela 1).

Em relação ao curso terapêutico com MTX, a maioria (88%) dos doentes era *naïve*, 139 (95%) foram tratados com MTX oral e os restantes com MTX subcutâneo. Entre os tratamentos sistémicos anteriores ao MTX, o mais frequente foi a acitretina (49%). Ainda, 12% dos doentes tinha sido previamente tratado com fármaco biotecnológico e/ou fototerapia com *broad-band* UVB e PUVA, respectivamente em 65% e 39%. O PASI inicial médio dos doentes que iniciaram MTX foi de $10,7 \pm 5,6$ (3,0-29,6). A maioria dos doentes fez tratamento apenas com MTX (73%) numa dose inicial média de $11,0 \pm 2,7$

Tabela 1 - Associação entre as variáveis e a descontinuação ou não do tratamento com MTX.

	Descontinuou						p-value ¹
	Total (n=146)		Não (n=80, 55%)		Sim (n=66, 45%)		
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							0,290
Feminino	66	(45)	33	(41)	33	(50)	
Masculino	80	(55)	47	(59)	33	(50)	
Fototerapia concomitante							-
PUVA	1	(1)	0	(0)	1	(2)	
PUVA e bbUVB	5	(3)	2	(3)	3	(5)	
bbUVB	34	(23)	16	(20)	18	(27)	
Comorbilidades							0,326
Sim	91	(62)	47	(59)	44	(67)	
Hipertensão arterial							0,839
Sim	54	(37)	29	(36)	25	(38)	
Diabetes mellitus							0,901
Sim	16	(11)	9	(11)	7	(11)	
Dislipidemia							0,655
Sim	38	(26)	22	(28)	16	(24)	
Tuberculose pulmonar							>0,999
Sim	2	(1)	1	(1)	1	(2)	
Vitiligo							0,452
Sim	1	(1)	0	(0)	1	(2)	
Depressão							0,119
Sim	12	(8)	4	(5)	8	(12)	
Asma							0,203
Sim	2	(1)	0	(0)	2	(3)	
Acidente vascular cerebral							0,501
Sim	2	(1)	2	(3)	0	(0)	
Outras comorbilidades							0,649
Sim	23	(16)	14	(18)	9	(14)	
Obesidade							0,156
Sim	22	(15)	9	(11)	13	(20)	
Tipo Psoríase							<0,001
Psoríase artropática	69	(47)	27	(34)	42	(64)	
Psoríase <i>guttata</i>	1	(1)	1	(1)	0	(0)	
Psoríase palmoplantar	4	(3)	4	(5)	0	(0)	
Psoríase vulgar ou em placas	72	(49)	48	(60)	24	(36)	
Duração da Psoríase no início do MTX							0,152
0-5A	15	(10)	11	(14)	4	(6)	
5-10A	36	(25)	23	(29)	13	(20)	
10-20A	49	(34)	26	(33)	23	(35)	
>20A	45	(31)	20	(25)	25	(38)	
Naive para tratamento com MTX							0,346
Não	18	(12)	8	(10)	10	(15)	
Sim	128	(88)	72	(90)	56	(85)	
Suplementação com ácido fólico							0,328
Não	4	(3)	1	(1)	3	(5)	
Sim	142	(97)	79	(99)	63	(95)	

1 – Teste Qui quadrado

Tabela 1 (cont.) - Associação entre as variáveis e a descontinuação ou não do tratamento com MTX.

	Descontinuou						p-value ¹
	Total (n= 146)		Não (n= 80, 55%)		Sim (n= 66, 45%)		
	n	%	n	%	n	%	
Tratamentos anteriores							
Fototerapia							
UVB							0,304
Não	51	(35)	25	(31)	26	(39)	
Sim	9	(65)	55	(69)	40	(61)	
PUVA							0,447
Não	89	(61)	51	(64)	38	(58)	
Sim	57	(39)	29	(36)	28	(42)	
Ciclosporina							0,027
Não	108	(74)	65	(81)	43	(65)	
Sim	38	(26)	15	(19)	23	(35)	
Acitretina							0,194
Não	75	(51)	45	(56)	30	(45)	
Sim	71	(49)	35	(44)	36	(55)	
Adalimumab							0,701
Não	139	(95)	77	(96)	62	(94)	
Sim	7	(5)	3	(4)	4	(6)	
Etanercept							>0,999
Não	142	(97)	78	(98)	64	(97)	
Sim	4	(3)	2	(3)	2	(3)	
Ustekinumab							0,091
Não	140	(96)	79	(99)	61	(92)	
Sim	6	(4)	1	(1)	5	(8)	
Outros							0,252
Não	143	(98)	77	(96)	66	(100)	
Sim	3	(2)	3	(4)	0	(0)	

1 – Teste Qui quadrado

(5-25) mg/semana, mas em 23% foi realizada fototerapia concomitante (Tabela 1).

No total, 66 (45%) doentes descontinuaram o tratamento, com um tempo médio de sobrevivência do fármaco de 18,0 ± 15,5 meses. As razões mais comuns de descontinuação entre os 66 doentes foram ineficácia (32%), má adesão à terapêutica (18%) e intolerância gastrointestinal (11%). A descontinuação por hepatotoxicidade, mielossupressão e fibrose pulmonar afetou 12, 3 e 2 doentes respetivamente. Na maioria destes casos, foi realizada troca para anticorpo monoclonal anti-TNFα (35 [53%] doentes). Em 14 (21%) doentes foi efetuada a troca de MTX oral para MTX subcutâneo (Tabela 1).

O tempo até à descontinuação do fármaco, ou em caso de não descontinuação até a data de fim de *follow-up* (Fig. 1), não se mostrou relacionado com a presença de comorbilidades (Fig. 2), Apenas foram observadas diferenças estatisticamente significativas relativamente ao uso prévio de ciclosporina e em relação ao tipo de psoríase, para a sua forma artropática (Tabelas 1 e 2). Os doentes tratados previamente com ciclosporina descontinuaram mais frequentemente e precocemente o MTX em relação aos que não foram tratados previamente com ciclosporina [$\alpha=0,027$] (Fig. 3). As curvas de sobrevivência do fármaco, representando o tempo desde o início do tratamento até à descontinuação consoante o tipo de psoríase,

revelaram que os doentes com psoríase artropática descontinuaram mais rapidamente o MTX em relação aos outros tipos de psoríase (Fig.s 4 e 5).

DISCUSSÃO

O MTX é o fármaco usado há mais tempo no tratamento da psoríase e mantém-se atualmente como o fármaco oral mais comumente prescrito.^{2,3} Ao longo dos anos, a alta eficácia do MTX, baixo custo, facilidade de administração e utilidade na psoríase artropática concomitante contribuíram para que permanecesse um fármaco tão utilizado.⁴⁻⁶ Para além da sua importância no tratamento desta doença, é usado também em múltiplas outras doenças, tais como a artrite reumatóide, a psoríase artropática ou as neoplasias hematológicas. No tratamento da psoríase, a sua associação a agentes biotecnológicos pode inclusivamente aumentar a sobrevivência dos últimos e diminuir a sua imunogenicidade.^{7,8}

A sobrevivência de um fármaco é a duração de um tratamento específico e um marcador da sua eficácia global, pois resulta da sua eficácia, efeitos laterais e satisfação do doente e do médico prescritor.¹ O tempo de sobrevivência do MTX e os fatores que influenciam

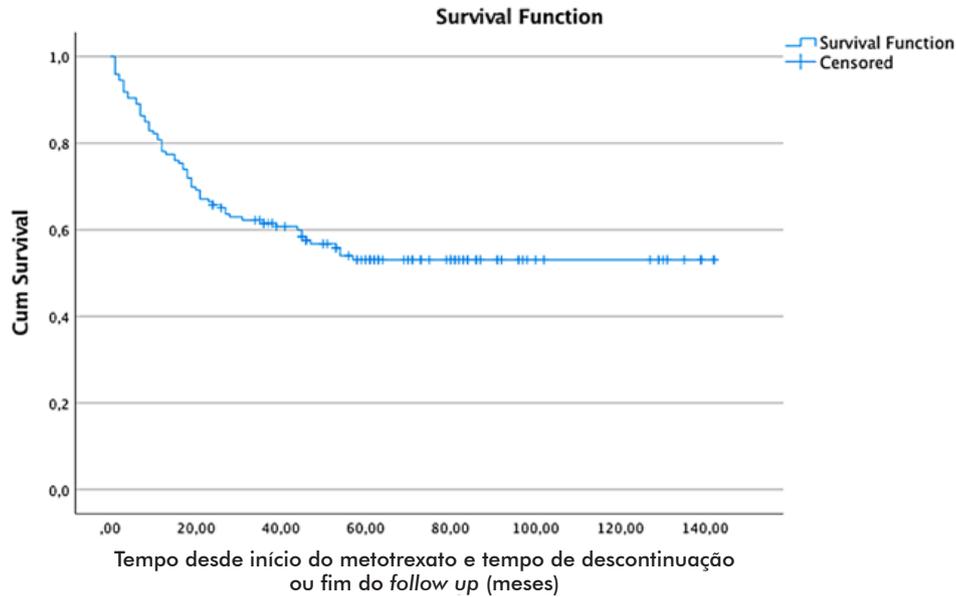


Figura 1 - Curva de Kaplan Meier representando o tempo desde o início do MTX até à descontinuação do fármaco (Total doente = 126, eventos = 66, censurados = 80); caso de não descontinuação, foi utilizada a data de fim de follow-up.

a continuidade do tratamento são aspetos importantes no tratamento de doentes com psoríase. Deste modo, os dermatologistas podem prestar melhores informações aos doentes medicados com este fármaco e, se possível, intervir em fatores que influenciam o seu tempo de sobrevivência.⁹ No geral, no tratamento da psoríase, as principais razões para interromper o tratamento com fármacos sistémicos orais (MTX, ciclosporina, acitretina) são os efeitos adversos associados e a ineficácia, enquanto a principal razão para interromper fármacos biotecnológicos é a perda de eficácia.^{1,10}

Nos últimos anos, foram publicados estudos com enfoque no tempo de sobrevivência do MTX na psoríase, com um tempo médio até à descontinuação de 12 a 21 meses. As principais razões de descontinuação foram a ineficácia e os efeitos adversos, nomeadamente gastrointestinais. Três estudos focaram-se no tempo de sobrevivência do MTX na prática clínica em doentes adultos com psoríase.^{9,11,12} O mais recente foi publicado em 2017 por Otero *et al*⁹ e foi o único que teve como objetivo principal identificar as razões de descontinuação do fármaco, ao longo de 5 anos de *follow-up*.

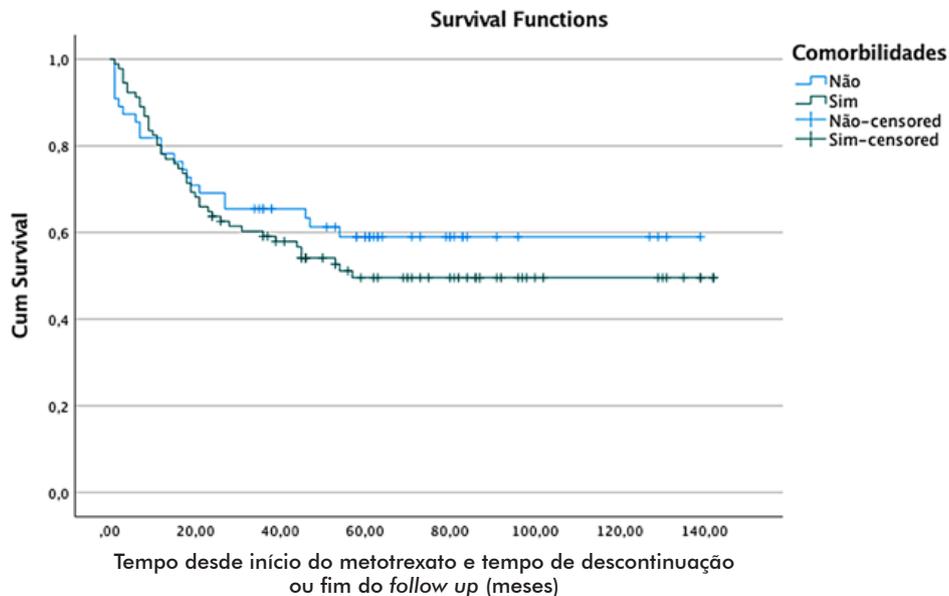


Figura 2 - Curvas de Kaplan Meier representando o tempo desde início do tratamento até à descontinuação por presença (Eventos = 44, censurados = 47) ou ausência de comorbilidades (eventos = 22, censurados = 33), não se tendo detetado diferenças estatisticamente significativas. Teste log rank *p* value = 0,401.

Tabela 2 - Associação entre as variáveis que caracterizam os doentes e a descontinuação ou não do tratamento.

	Descontinuou			p-value ¹
	Total	Não	Sim	
Idade				0,054
Mínima	18	20	18	
Média	51	53	48	
Desvio padrão	13	13	13	
P25	42	46	40	
Mediana	53	55	49	
P75	60	62	57	
N	146	80	66	
Score PASI em t0				0,706
Mínimo	3,0	3,7	3,0	
Médio	10,7	10,9	10,5	
Desvio padrão	5,6	6,0	5,1	
P25	7,0	7,3	7,0	
Mediana	9,0	9,0	9,0	
P75	12,0	12,0	13,0	
Máximo	29,6	29,6	27,0	
N	143	77	66	
Tempo desde início do MTX e até à descontinuação ou fim de follow-up (meses)				-
Mínimo	1,00	24,00	1,00	
Médio	49,40	75,33	17,97	
Desvio padrão	38,35	31,56	15,47	
P25	17,00	53,00	7,00	
Mediana	45,00	71,00	14,00	
P75	75,00	91,00	24,00	
N	146	80	66	

Tabela 3 - Descrição da razão de descontinuação do MTX e fármaco alternativo (switch).

	n	(%)
Razão da descontinuação do MTX [não é apresentada a totalidade dos doentes]		
Alteração função hepática	6	(9)
Alteração função hepática + Intolerância gastrointestinal	1	(2)
Astenia	1	(2)
Ineficácia	21	(32)
Ineficácia + Alteração função hepática	4	(6)
Ineficácia + Intolerância gastrointestinal	1	(2)
Ineficácia + Intolerância gastrointestinal + Toxicidade medular (anemia)	1	(2)
Ineficácia + Intolerância gastrointestinal + Queixas inespecíficas (astenia, mialgias)	1	(2)
Ineficácia + Má compliance (iniciativa/esquecimento do doente)	1	(2)
Ineficácia + Toxicidade medular (leucopenia)	1	(2)
Ineficácia + Intolerância gastrointestinal	1	(2)
Intolerância gastrointestinal	7	(11)
Má compliance (iniciativa/esquecimento do doente)	12	(18)
Suspeita não confirmada de toxicidade pulmonar	1	(2)
Toxicidade medular (anemia, linfopenia)	1	(2)
Fármaco para o qual fez switch		
MTX oral	1	(2)
MTX subcutâneo	14	(22)
Adalimumab	15	(23)
Etanercept	19	(29)
Infliximab	1	(2)
Não realizaram switch	11	(17)
Ustekinumab	2	(3)

1 – Teste T para amostras independentes

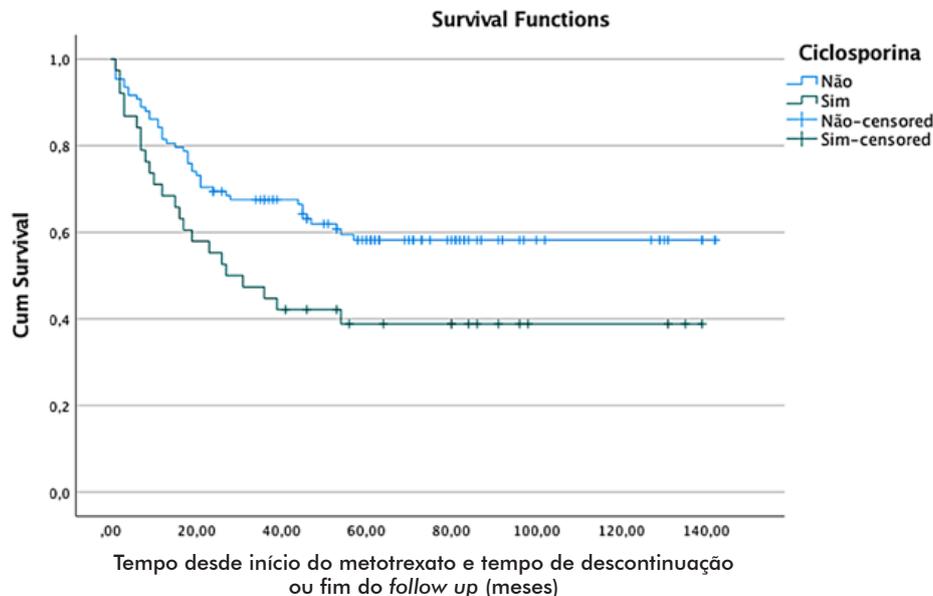


Figura 3 - Curvas de Kaplan Meier representando o tempo desde início do MTX até à descontinuação por administração prévia. (Eventos = 23, censurados = 15) ou não de ciclosporina (eventos = 43, censurados = 65). Teste log rank p value = 0,021. Doente tratados previamente com ciclosporina: HR= 1,797 [1,083-2,984]

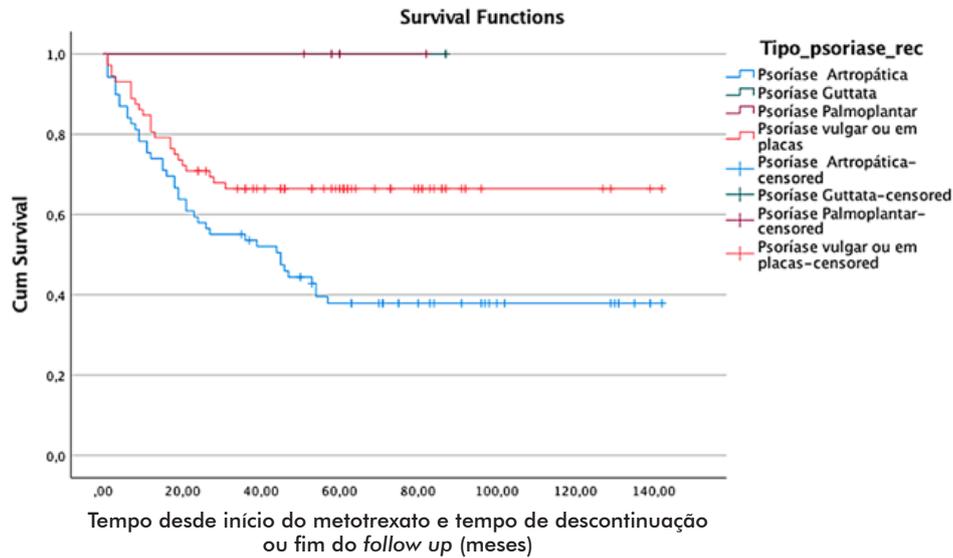


Figura 4 - Curvas de Kaplan Meier representando o tempo desde o início do MTX até à descontinuação por tipo de psoríase: psoríase artropática. (Eventos = 42, censurados = 27), psoríase guttata (eventos = 0, censurados = 1), psoríase palmoplantar (eventos = 0, censurados = 4) e psoríase vulgar ou em placas (eventos = 24, censurado = 48). Teste log rank p value = 0,010.

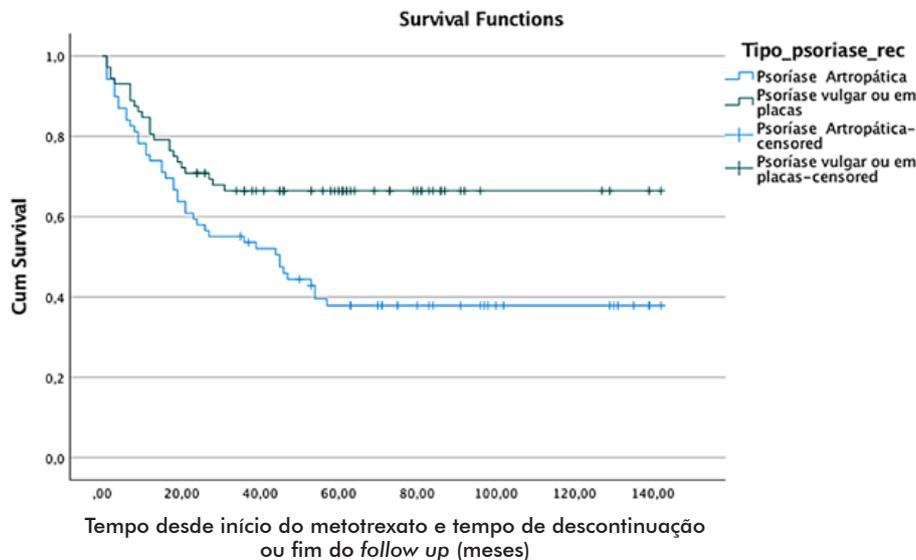


Figura 5 - Curvas de Kaplan Meier representando o tempo desde o início do MTX até à descontinuação por tipo de psoríase: psoríase artropática. (Eventos = 42, censurados = 27) e psoríase vulgar ou em placas (eventos = 24, censurado = 48). Teste log rank p value = 0,006. Doentes com psoríase vulgar ou em placas: HR=0,501 [0,303-0,827].

Um dos critérios de exclusão foi a presença de artrite psoriática, ao contrário do nosso estudo. Com uma amostra de 85 doentes, a sobrevivência mediana do MTX foi de 21 meses, com taxas globais de sobrevivência de 62,7%, 30,1% e 15,1% ao fim de 1, 3 e 5 anos, respetivamente. No total, 64,7% dos doentes descontinuaram o fármaco, a maioria dos quais por efeitos adversos. A maioria dos efeitos adversos correspondeu a sintomas gastrointestinais, apesar da administração de ácido fólico a 99% dos doentes. Os autores concluíram, ainda, que um PASI alto no *baseline* era um possível determinante para uma curta sobrevivência do MTX.⁹

Em relação aos estudos de Dávila-Seijo *et al*¹¹ e Shalom *et al*,¹² a comparação direta com o nosso estudo é mais difícil por vários motivos. Não é descrito pelos autores se o MTX foi administrado em combinação com outros tratamentos antipsoriáticos, se houve administração concomitante de ácido fólico e as suas análises de dados focaram-se não só no MTX mas também em vários fármacos biotecnológicos. O estudo espanhol multicêntrico de Dávila-Seijo *et al*. reuniu uma amostra de 638 doentes sob MTX e encontrou uma sobrevivência mediana de 12 meses, sendo a maioria das descontinuações devida à ineficácia do fármaco, tal como no nosso estudo.¹¹

Por outro lado, o estudo israelita de Shalom *et al* reuniu 2632 doentes sob MTX e encontrou uma sobrevivência mediana de 18 meses. Os autores encontraram associações estatisticamente significativas entre a descontinuação do MTX e a síndrome metabólica, administração intramuscular e ausência de suplementação com ácido fólico.¹² Uma revisão recente concluiu que a persistência e a eficácia do MTX, acitretina, ciclosporina e ésteres de ácido fumarínico na prática clínica da vida real não podem ser comparados dada a inconsistência dos métodos usados.¹⁰

O nosso estudo está em linha com o descrito, mas destaca-se pela percentagem alta de doentes que não descontinuaram tratamento. O facto de a grande maioria dos doentes tratados com MTX oral terem recebido suplementação de ácido fólico pode ter influenciado o facto de apenas 11% dos doentes terem descontinuado o tratamento por intolerância gastrointestinal. A suplementação com ácido fólico está recomendada e diminui a gravidade dos efeitos adversos do MTX.^{13,14} Os doentes que descontinuaram o MTX por ineficácia poderiam ter obtido melhores resultados com o aumento de dose, uma vez que a dose média semanal destes doentes foi inferior à dose máxima recomendada. Por outro lado, o facto de doentes previamente tratados com ciclosporina descontinuarem mais rapidamente o MTX, implicam que a nossa amostra fosse composta por doentes com psoríase grave com maior probabilidade de descontinuar o MTX por ineficácia terapêutica. Não foi realizada análise de determinados fatores confundidores, como por exemplo o facto de doentes com obesidade terem mais probabilidade de ter esteatohepatite não alcoólica e citólise hepática nesse contexto, ou avaliação de tratamentos concomitantes capazes de causar sintomas gastrointestinais.

No nosso estudo, apenas foram observadas diferenças estatisticamente significativas na duração do tratamento com o fármaco relativamente ao tipo de psoríase (doentes com psoríase artropática descontinuaram mais rapidamente o MTX) e o tratamento prévio com ciclosporina (doentes tratados previamente com ciclosporina descontinuaram mais precocemente o MTX). Em relação ao primeiro facto, pode explicar-se pelo facto de doentes com psoríase artropática terem de associar mais frequentemente outras armas terapêuticas, nomeadamente fármacos biotecnológicos anti-TNF α , para o controlo da doença articular. Recorde-se que, a partir do momento em que um fármaco sistémico se associou ao MTX para controlo da doença, o doente era considerado como tendo descontinuado o tratamento. Em relação à segunda variável, pode resultar do facto de doentes tratados previamente com ciclosporina apresentarem comumente psoríase mais grave, com PASI mais alto, pelo que a administração de outro tratamento sistémico clássico se pode revelar também menos eficaz para o controlo apropriado da doença. Surpreendentemente, determinadas variáveis não se correlacionaram significativamente com a descontinuação mais precoce do MTX, nomeadamente a presença de comorbilidades, o valor mais alto de PASI inicial na inclusão ou a maior cronicidade da própria psoríase. Tal facto pode dever-se à reduzida dimensão da amostra.

A sobrevivência mediana do MTX no nosso estudo e nos 3 estudos citados^{9,11,12} foi relativamente curta quando comparada com a evidência para a maioria dos fármacos biotecnológicos.¹¹ Quando se opta pelo tratamento combinado com um fármaco oral “clássico” e um biotecnológico, o MTX é o mais frequentemente associado.¹⁵⁻¹⁷ Ademais, há mais experiência com a associação de fármacos biotecnológicos com MTX em relação a outros tratamentos clássicos pelo uso do MTX em outras doenças inflamatórias como artrite reumatóide e doença intestinal inflamatória.

O uso combinado de MTX com fármacos biotecnológicos pode aumentar a eficácia do tratamento da doença, acelerar o início da remissão da doença e permitir a diminuição de dose que culmine em redução de custos e toxicidade. Para além disso, a associação específica de anti-TNF α com MTX demonstrou reduzir a imunogenicidade do tratamento biotecnológico.^{4,7,18} Em idade pediátrica, os fármacos biotecnológicos são mais eficazes e têm tempos de sobrevivência em monoterapia superiores aos do MTX, mas o seu uso em associação continua a ser frequente.¹⁹

Um aspeto relevante desta discussão é a diferença importante entre as linhas de orientação para o tratamento da psoríase e da artrite psoriática, em que os dermatologistas requerem maior número de testes laboratoriais quando comparado com os reumatologistas. Tal facto pode justificar que, na psoríase, o MTX é descontinuado mais frequentemente por ineficácia e por efeitos adversos, do que na artrite psoriática. Porém, a monitorização menos “apertada” na doença reumática não se associa a mais efeitos adversos graves, mesmo que estes usem o fármaco em doses superiores, o que nos pode levar a questionar se os dermatologistas descontinuam mais o MTX do que seria verdadeiramente necessário.²⁰

A marcada evolução no tratamento da psoríase ao longo dos 10 anos do estudo influenciou grandemente os resultados deste trabalho. De facto, a década ao longo da qual se baseia este estudo retrospectivo, trouxe consigo mudanças dramáticas e inovadoras no tratamento da psoríase. O advento de novos fármacos biotecnológicos anti-TNF α , a par das novas classes de fármacos anti-IL17, anti-IL12/23 e anti-IL23, mudaram o paradigma do tratamento da doença e elevaram os objetivos terapêuticos para a maioria dos doentes.^{21,22} Assim sendo, os novos tratamentos certamente diminuiram o limiar a partir do qual tratamentos sistémicos clássicos, como o MTX, são descontinuados no tratamento da psoríase.

A principal limitação desta análise resulta do facto de ser um estudo retrospectivo e contar com uma amostra relativamente reduzida de doentes. Para além disso, o facto de ser um retrato de apenas um centro hospitalar universitário implica um viés de seleção dos doentes, bem como o cenário mutável de tratamento da psoríase ao longo dos 10 anos do estudo tem o potencial de influenciar as suas conclusões.

CONCLUSÃO

A sobrevivência média do MTX foi de 18 meses e a principal razão de descontinuação foi a ineficácia do fármaco. Neste estudo identificaram-se o uso prévio de ciclosporina e a presença de artrite psoriática como fatores preditores de descontinuação mais frequente do MTX. Os resultados estão de acordo com as características de sobrevivência do MTX publicadas e reforçam a sua importância no tratamento desta doença. Há uma necessidade premente de bons estudos observacionais com métodos de análise uniformes que permita a publicação de meta-análises sobre a sobrevivência dos fármacos convencionais usados no tratamento da psoríase.

Agradecimentos / Acknowledgements

Os autores agradecem ao Engenheiro Fernando Martins pelo seu valioso contributo para este trabalho e para o funcionamento da base de dados nacional de doentes com psoríase DERMA.PT. Os autores agradecem a todos os colegas que incluíram os seus doentes sob tratamento com MTX no registo DERMA.PT, em especial aos colegas do Serviço de Dermatologia e Venereologia do CHUSJ, de cujos dados resulta o presente estudo.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship. **Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients. **Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013). **Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho. **Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. **Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes. **Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsinquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial. **Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.



Nuno Gomes: <https://orcid.org/0000-0003-2808-136X>
Camila Dias: <https://orcid.org/0000-0001-9356-3272>
Filomena Azevedo: <https://orcid.org/0000-0003-0402-6382>
Sofia Magina: <https://orcid.org/0000-0002-9185-0216>

Corresponding Author: Nuno Gomes

Address: Department of Dermatology and Venereology of Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal
Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto
E-mail: nunompretogomes@gmail.com

© Author(s) (or their employer(s)) 2021 SPDV Journal. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2021 Revista SPDV. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

REFERENCES

1. Smith JA, Wehausen B, Richardson I, Zhao Y, Li Y, Herrera V, et al. Treatment Changes in Patients With Moderate to Severe Psoriasis: A Retrospective Chart Review. *J Cutan Med Surg.* 2018;22:25-30. doi: 10.1177/1203475417724438.
2. Due E, Blomberg M, Skov L, Zachariae C. Discontinuation of methotrexate in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92: 353-4. doi: 10.2340/00015555-1233.
3. Levin AA, Gottlieb AB, Au S. A comparison of psoriasis drug failure rates and reasons for discontinuation in biologics vs conventional systemic therapies. *J Drugs Dermatol.* 2014; 13: 848-53. PMID: 25007369.
4. Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:573-88. doi: 10.1111/ced.12062.
5. Otero ME, van den Reek PA, van de Kerkhof CM, Mertens JS, Seyger MB, Kievit W, et al. Beliefs About Medicines in Patients with Psoriasis Treated with Methotrexate or Biologics: A Cross-sectional Survey Study. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:386-92. doi: 10.2340/000155553108.
6. Marco D, Vincenzo G, Gianfranco A. Methotrexate: practical use in dermatology. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151:535-43.
7. Elmamoun M, Chandran V. Role of Methotrexate in the Management of Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2018;78:611-9. doi: 10.1007/s40265-018-0898-2.
8. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, Mease P, van der Heijde D, Smolen JS, et al. New GRA-PPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2017;56:1251-3. doi: 10.1093/rheumatology/kew390.
9. Otero ME, van den Reek JM, Seyger MM, van de Kerkhof PC, Kievit W, de Jong EM. Determinants for drug survival of methotrexate in patients with psoriasis, split according to different reasons for discontinuation: results of the prospective MTX-CAPTURE. *Br J Dermatol.* 2017; 177: 497-504. doi: 10.1111/bjd.15305.
10. Mason KJ, Williams S, Yiu ZN, McElhone K, Ashcroft DM, Kleyn CE, et al. Persistence and effectiveness of nonbiologic systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis in adults: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2019;181:256-64. doi: 10.1111/bjd.17625.
11. Dávila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, Ferrandiz C, Vanaclocha F, Gómez-García F, et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADA-DERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30:1942-50. doi: 10.1111/jdv.13682.
12. Shalom G, Zisman D, Harman-Boehm I, Biterman H, Greenberg-Dotan S, Polishchuk I, et al. Factors associated with drug survival of methotrexate and acitretin in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2015; 95: 973-7. doi: 10.2340/00015555-2130.
13. Wojciech B, Aleksandra BB, Magdalena Z, Andrzej B, Jacek CS. Folate supplementation reduces the side effects of methotrexate therapy for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:1015-21. doi: 10.1517/14740338.2014.933805.
14. Cline A, Jorizzo JL. Does daily folic acid supplementation reduce methotrexate efficacy? *Dermatol Online J.* 2017 15;23:13030.
15. Busard CI, Cohen AD, Wolf P, Gkalpakiotis S, Cazzaniga S, Stern RS, et al. Biologics combined with conventional systemic agents or phototherapy for the treatment of psoriasis: real-life data from PSONET registries. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:245-53. doi: 10.1111/jdv.14583.
16. Maul JT, Djamei V, Kolios AGA, Meier B, Czernielewski J, Jungo P, et al. Efficacy and survival of systemic psoriasis treatments: an analysis of the Swiss registry SDNT. *Dermatology.* 2016; 232: 640-7. doi: 10.1159/000452740.
17. Arnold T, Schaarschmidt ML, Herr R, Fischer JE, Goerd S, Peitsch WK. Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14: 1089-99. doi: 10.1111/ddg.13152.
18. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:309-19. doi: 10.1007/s00403-006-0707-8.
19. Bronckers GJ, Paller AS, West DP, Lara-Corrales I, Tollefson MM, Tom WL et al. A comparison of psoriasis severity in pediatric patients treated with methotrexate vs biologic agents. *JAMA Dermatol.* 2020;156:384-92. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4835.
20. Vollenbroek BO, Doggen JM, Janssens WA, Moens HJ. Dermatological guidelines for monitoring methotrexate treatment reduce drug-survival compared to rheumatological guidelines. *PLoS One.* 2018;13:e0194401. doi: 10.1371/journal.pone.0194401.
21. Shivani BK, Mark GL. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:43-53. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.056.
22. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1029-72. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057.