

CARTAS – INVESTIGAÇÃO

Estudo de coorte relativo à sobrevida do tratamento com metotrexato e acitretina em pacientes com psoríase vulgar: experiência de um centro único ☆☆☆



Prezado Editor,

Psoríase é doença inflamatória, imunomediada, multifatorial, crônica e de ocorrência universal.¹ Estima-se que 125 milhões de indivíduos sejam afetados em todo o mundo, dos quais cinco milhões apenas no Brasil.^{2,3}

O tratamento da psoríase é feito com base em ativos tópicos para casos leves; contudo, fototerapia, fármacos sistêmicos como ciclosporina, metotrexato (MTX), acitretina (ACT) imunobiológicos e pequenas moléculas são reservados para as formas moderadas e graves.³

Como em outras doenças crônicas, a continuidade da terapêutica é aspecto importante na remissão das manifestações clínicas. A duração de uso de um medicamento, conhecida como sobrevida terapêutica, é indicador de sua efetividade global, refletindo aspectos como adesão, efeitos colaterais, custo, acesso e satisfação de pacientes e médicos.^{4,5}

No Brasil, MTX e a ACT são terapêuticas de primeira linha de tratamento da psoríase moderada a grave, disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro. Entretanto, até o momento, não há estudos acerca da sobrevida desses fármacos em nossa população e dos fatores que afetam a continuidade do tratamento.

Com esses objetivos, conduzimos um estudo de vida real com desenho de coorte bidirecional, com base na análise dos prontuários de pacientes portadores de psoríase vulgar que utilizaram MTX ou ACT como monoterapia sistêmica,

no ambulatório público de psoríase do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, da Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp). O protocolo foi aprovado no Comitê de Ética institucional, e a coleta de dados compreendeu a análise dos prontuários de pacientes atendidos entre janeiro/2012 a julho/2024. As curvas de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, e as comparações entre grupos realizadas pelo teste *log-rank*. O tamanho do efeito foi expresso em *hazard ratio* (HR), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).⁶

Foram avaliados 274 pacientes e 346 ciclos de tratamentos (200 tratamentos de MTX e 146 de ACT; [tabela 1](#)). Na distribuição de tratamentos de ACT, houve superioridade etária e da fração de pacientes idosos (≥ 60 anos). Observou-se maior frequência de pacientes com artrite no grupo submetido a tratamento com MTX ($p < 0,05$). Houve, ainda, preferência de uso de ACT nos três casos de pacientes com psoríase vulgar associada à forma de psoríase palmoplantar pustulosa.

Considerando a curva de sobrevida ([fig. 1](#)), a mediana da sobrevida estimada do MTX na amostra foi de 25 (95% IC 22–29) meses e do ACT, 32 (95% IC 22–43) meses ($p = 0,010$). O percentual de sobrevida do MTX foi de 67%, 32% e 21%, e da ACT foi de 81%, 39% e 30% depois de 1, 3 e 5 anos, respectivamente.

A [tabela 2](#) analisa a sobrevida segundo as principais covariáveis. Verificou-se que dislipidemia se associou a menor risco de término do tratamento com ACT (HR=0,6) ou MTX (HR=0,5). O início tardio do quadro de psoríase (idade ≥ 60 anos) associou-se a menor risco de término do tratamento com MTX (HR=0,7).

Houve interrupção nos tratamentos em 86,5% dos casos de MTX e em 78,8% dos casos de ACT ([tabela 3](#)). A falha terapêutica foi a principal causa das interrupções dos tratamentos tanto com MTX (34,5%) quanto com ACT (30,8%).

Quando comparados os tratamentos iniciados antes de 2020 em relação aos que iniciaram após 2020, as sobrevidas medianas dos pacientes em uso de MTX foram 29 e 12 meses ($p < 0,01$), respectivamente. Nos pacientes que iniciaram o uso de ACT antes de 2020 e após 2020, os valores de sobrevida medianas encontrados foram de 40 e 19 meses ($p = 0,025$), respectivamente.

As medianas da sobrevida do MTX e da ACT na população atendida pelo ambulatório de psoríase do Hospital das Clínicas da FMB-Unesp foram ligeiramente superiores às medianas relatadas na literatura (12 a 21 meses), evidenciando maior aderência a esses tratamentos no Brasil.^{5–9} Isso

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501225>

☆ Como citar este artigo: Brommoschenkel CC, Miot LDB, Belli MCV, Miot HA. Cohort study on the survival of methotrexate and acitretin treatment in patients with plaque psoriasis: experience from a single center. *An Bras Dermatol.* 2025;100:501225.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil.

Tabela 1 Dados demográficos e clínicos da amostra de pacientes com psoríase vulgar, com atendimentos registrados entre janeiro de 2012 a julho de 2024 no ambulatório de psoríase do Hospital das Clínicas da FMB-Unesp, submetidos ao tratamento com metotrexato ou acitretina

Variáveis	Metotrexato	Acitretina
n	200	146
Sexo feminino, n (%)	97 (48,5)	57 (39,0)
Idade, (em anos) média (DP)	55,0 (13,8)	60,2 (14,5) ^a
≥ 60 anos, n (%)	87 (43,5)	80 (54,8) ^a
Etnia, n (%)		
Branco	179 (89,5)	128 (87,7)
Pardo	15 (7,5)	11 (7,5)
Preto	6 (3,0)	6 (4,1)
ND	– (–)	1 (0,7)
Escolaridade, n (%)		
Não estudou	16 (8,0)	12 (8,5)
Fundamental	97 (48,5)	78 (54,9)
Médio	51 (25,5)	30 (21,1)
Superior	18 (9,0)	14 (9,9)
ND	18 (9,0)	12 (8,2)
Peso, (em kg) média (DP)	81,2 (17,7)	80,8 (16,9)
≥ 100 kg, n (%)	32 (16,0)	24 (16,4)
Forma clínica, n (%)		
Vulgar	200 (100)	146 (100)
Artrite psoriásica	54 (27,0) ^a	19 (13,0)
Ungueal	48 (24,0)	37 (25,3)
Gotas	9 (4,5)	7 (4,8)
Invertida	10 (5,0)	7 (4,8)
Palmoplantar pustulosa	– (–)	3 (2,1) ^a
Palmoplantar hiperkeratósica	16 (8,0)	20 (13,7)
Couro cabeludo	92 (46,0)	58 (39,7)
Outras	8 (4,0)	12 (8,2)
Idade de início da psoríase, (em anos) média (DP)	37,2 (14,9)	40,2 (17,6)
< 30 anos, n (%)	60 (30,8)	42 (29,6)
≥ 60 anos, n (%)	12 (6,2)	23 (16,2) ^a
História familiar de psoríase, n (%)	24 (12,1)	15 (10,4)
Comorbidades, n (%)		
Hipertensão arterial	78 (39,0)	63 (43,2)
Diabetes mellitus	62 (31,0)	39 (26,7)
Depressão/ansiedade	46 (23,0)	31 (21,2)
DCV	14 (7,0)	16 (10,9)
Dislipidemia	86 (43,0)	75 (51,4)

^a p < 0,05 (metotrexato × acitretina).

DCV, doenças cardiovasculares; ND, não disponível.

pode ser justificado pela limitação da disponibilidade de tratamentos mais efetivos, como os imunobiológicos, pelo SUS.

Como esperado, a principal causa de descontinuidade dos tratamentos com MTX e ACT foi a falha terapêutica. Em um dos estudos realizados, o principal motivo de descontinuação do tratamento com MTX foram os efeitos adversos gastrointestinais, mesmo com a administração de ácido fólico em 99% dos pacientes.⁵ Por outro lado, dois outros estudos verificaram que a falha terapêutica foi a principal causa de descontinuidade do tratamento com MTX.^{8,9} No Serviço de Dermatologia da FMB-Unesp, é habitual a prescrição de ácido fólico por via oral na dose de

5 mg/semana para pacientes em uso de MTX, o que poderia contribuir para minimizar os efeitos gastrointestinais do medicamento, assim como a conversão para MTX injetável. Shalom et al. também observaram que o uso de MTX oral e a suplementação de ácido fólico seriam fatores de proteção para o término do tratamento com MTX.⁷

O percentual de pacientes que obteve aderência aos tratamentos com MTX e ACT até o final do terceiro e do quinto anos de tratamento, com superioridade maior de aderência da ACT (30%) comparada ao MTX (21%) ao final do quinto ano, evidencia a importância desses fármacos no tratamento de longo prazo de pacientes com psoríase moderada a grave no

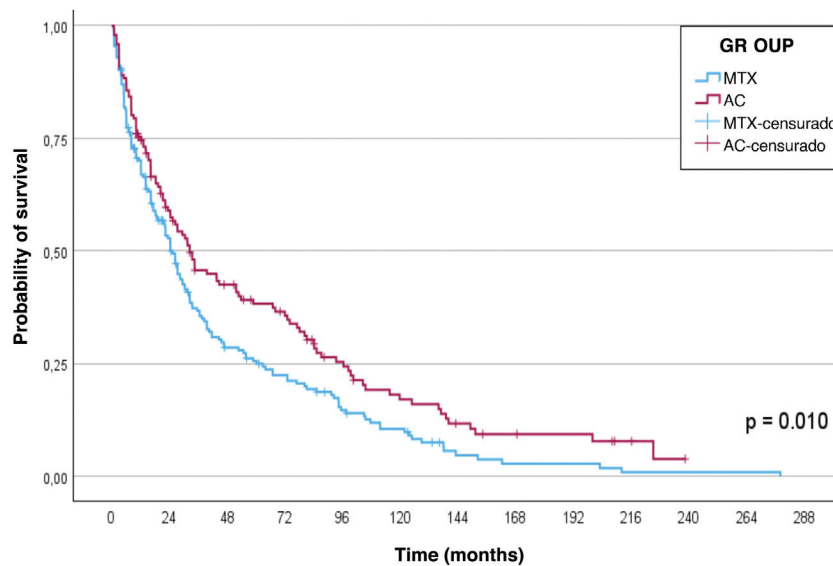


Figura 1 Funções de sobrevida (curva de Kaplan-Meier) para os tratamentos com metotrexato e acitretina em pacientes com psoríase vulgar atendidos no ambulatório de psoríase do Hospital das Clínicas da FMB-Unesp no período de janeiro de 2012 a julho de 2024.

Tabela 2 Razões de risco (*hazard ratio*) de variáveis associadas à sobrevida dos tratamentos com metotrexato e acitretina em pacientes com psoríase vulgar atendidos no ambulatório de psoríase do Hospital das Clínicas da FMB-Unesp, no período de janeiro de 2012 a julho de 2024

Variáveis	Metotrexato		Acitretina	
	HR (95% IC)	p-valor	HR (95% IC)	p-valor
Sexo (feminino)	1,1 (0,8–1,5)	0,616	0,9 (0,7–1,4)	0,773
Cor branca	0,6 (0,4–1,0)	0,061	0,7 (0,4–1,4)	0,112
Escolaridade (superior)	1,4 (0,8–2,4)	0,213	1,2 (0,6–2,1)	0,619
História familiar	1,1 (0,7–1,8)	0,645	0,7 (0,4–1,3)	0,299
Idade (≥ 60 anos)	0,7 (0,5–0,9)	0,015	1,0 (0,7–1,4)	0,912
Peso (≥ 80 kg)	1,2 (0,9–1,6)	0,271	1,1 (0,8–1,6)	0,615
Idade de início (< 30 anos)	1,1 (0,8–1,5)	0,695	0,8 (0,5–1,1)	0,182
Idade de início (≥ 60 anos)	1,1 (0,5–2,2)	0,856	1,1 (0,6–1,9)	0,743
Artrite psoriásica	1,1 (0,8–1,6)	0,480	1,5 (0,9–2,5)	0,087
Psoríase ungueal	1,3 (1,0–1,9)	0,095	0,8 (0,5–1,3)	0,416
Depressão/ansiedade	0,9 (0,6–1,3)	0,564	1,1 (0,7–1,7)	0,713
Diabetes <i>mellitus</i>	0,9 (0,7–1,3)	0,690	1,1 (0,7–1,7)	0,625
Hipertensão arterial	0,8 (0,6–1,1)	0,102	0,9 (0,6–1,2)	0,432
Dislipidemia	0,5 (0,4–0,7)	<0,001	0,6 (0,4–0,8)	0,003

HR, *hazard ratio* (intervalo de confiança 95%) para a interrupção do tratamento.

Brasil, onde o acesso a novas terapias é limitado em virtude de sua disponibilidade no SUS.

Por fim, a observação da maior sobrevida de ambos os medicamentos nos pacientes incluídos antes de 2020 pode refletir tanto a disponibilidade de tratamentos mais eficazes (p.ex., anti-IL-23 e anti-IL-17), mas também no estabelecimento de desfechos mais rigorosos para o controle da doença, como PASI 75-100. Desse modo, as alterações nas sobrevidas refletem também a mudança de fluxograma de tratamento de psoríase.³

Uma série nacional mostrou sobrevida mediana inferior a dois anos para infliximabe e etanercepte, enquanto adalimumabe apresentou cerca de três anos, sugerindo que MTX

e ACT apresentam sobrevida bastante comparável aos anti-TNF.¹⁰

Este estudo apresenta limitações ligadas à dependência do registro de prontuários, ausência de métricas objetivas (p.ex., escore PASI) e perdas de seguimento, especialmente durante a pandemia.

Concluindo, a sobrevida terapêutica mediana do MTX foi de 25 meses, a da ACT, de 32 meses, e a principal causa relacionada à descontinuação dos tratamentos foi a falha terapêutica. Os dados obtidos reforçam o papel desses fármacos no manejo da psoríase moderada a grave em serviços públicos de saúde, especialmente em contextos com acesso limitado a terapias avançadas.

Tabela 3 Causas da interrupção definitiva dos tratamentos metotrexato ou acitretina em pacientes com psoríase vulgar atendidos no ambulatório de psoríase do Hospital das Clínicas da FMB-Unesp, no período de janeiro de 2012 a julho de 2024

Variáveis	Metotrexato, n (%)	Acitretina, n (%)
Casos	173 (86,5)	115 (78,8)
Falha terapêutica	69 (34,5)	45 (30,8)
Surgimento de contraindicação	27 (13,5)	13 (8,9)
Idade > 65 anos	3 (1,50)	–
Tempo de uso/dose acumulada	8 (4,0)	–
Gestação	4 (2,0)	1 (0,7)
Infeções	7 (3,5)	1 (0,7)
Comorbidades	6 (3,0)	1 (0,7)
Artrite/artralgia	–	10 (6,8)
Perda de seguimento	28 (14,0)	15 (10,3)
Efeito adverso	37 (18,5)	32 (22,0)
Alteração laboratorial	15 (7,5)	18 (12,3)
Sintomas muco cutânea	–	12 (8,3)
Sintomas gastrintestinais	20 (10,0)	2 (1,4)
Cefaleia	1 (0,5)	–
Pneumonia	1 (0,5)	–
Melhora clínica	18 (9,0)	21 (14,4)
Má-aderência	7 (3,5)	3 (2,1)
Custo	7 (3,5)	–
Desabastecimento	–	6 (4,2)
Óbito	1 (0,5)	1 (0,7)
Outros/ND	12 (6,0)	5 (3,4)

ND, não disponível.

Suporte financeiro

CNPq (306358/2022-0) – Hélio Amante Miot é pesquisador bolsista do CNPq.

Contribuição dos autores

Hélio Amante Miot: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; análise estatística; redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Luciane Donida Bartoli Miot: Concepção e planejamento do estudo; análise e interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Maria Cecília Valsechi Belli: Coleta de dados; redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Christina de Castro Brommonschenkel: Concepção e planejamento do estudo; coleta dos dados; análise e interpretação dos dados; análise estatística; redação do artigo; revisão crítica de literatura; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Sílvio Alencar Marques

Referências

1. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *JAMA*. 2020;323:1945–60.
2. Romiti R, Arnone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil - a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017;56:e167–8.
3. Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). Consenso Brasileiro de Psoríase 2024 – algoritmo de tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia 4. ed. Rio de Janeiro: SBD; 2024.
4. van den Reek JMPA, Kievit W, Gniadecki R, Goeman JJ, Zweegers J, van de Kerkhof PCM, et al. Drug survival studies in dermatology: principles, purposes, and pitfalls. *J Invest Dermatol*. 2015;135:1–5.
5. 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.
6. Miot HA. Survival analysis in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2017;16:267–9.
7. 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.

8. Dávila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, Ferrandiz C, Vanaclocha F, Gómez-García FJ, et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1942–50.
9. Gomes N, Dias C, Azevedo F, Magina S. Determinants for drug survival of methotrexate in patients with psoriasis: 10-years retrospective analysis of DERMA.PT registry. *J Port Soc Dermatol Venereol*. 2021;79:329–37.
10. Mota CCF, Romiti R, Arnone M, Hirayama ALDS, Takahashi MDF. Therapeutic response and survival time of immunobiologicals in patients with moderate to severe psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2022;97:112–5.

Christina de Castro Brommonschenkel ,
Luciane Donida Bartoli Miot ,
Maria Cecília Valsechi Belli  e Hélio Amante Miot  *

Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: heliomiot@gmail.com (H.A. Miot).

Recebido em 18 de abril de 2025; aceito em 23 de maio de 2025