

# Iatrogenia medicamentosa - Caso de Sobredosagem de Metotrexato

Bruno da Silva Mota<sup>1</sup>, João Gustavo Lourenço<sup>2</sup>, Andreia Esteves<sup>2</sup>

1- Établissements hospitaliers du Nord vaudois - Switzerland,

2- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra – CHUC

brunoalexmota@gmail.com



5

## 1. Introdução

O Metotrexato (MTX) é um medicamento com atividade antimetabólica, estruturalmente semelhante com o ácido fólico, inibindo competitivamente a conversão de dihidrofolato em tetrahidrofolato, componente essencial para a biossíntese de timidina e purinas envolvidas na síntese de ácido desoxirribonucleico. É utilizado no tratamento de várias condições, como doenças tumorais, doenças autoimunes, gravidezes ectópicas entre outros.

A mucosite é a inflamação dolorosa da mucosa oral com ulcerações e inchaço. As úlceras cutâneas e orais caracterizam-se pela perda de epiderme/epitélio, tecido de granulação e pela inflamação e reparação tecidual. A presença de intoxicação por MTX pode-se manifestar por mielossupressão, toxicidade hepática, mucosite bem como úlceras orais e cutâneas.

## 2. Caso Clínico

Doente masculino, 66 anos, história médica de Dislipidemia, Diabete Mellitus tipo 2 e Psoríase, recorre ao Serviço de Urgência do CHUC, por lesões cutâneas dispersas bilateralmente nas mãos, lesões ulceradas na cavidade oral com 2 semanas de evolução, halitose e disfagia para sólidos e líquidos.

Realizava Rosuvastatia + Ezetimibia 20mg+10mg, Dapagliflozina 10mg, Metotrexato 7,5mg per os 3cp 6x/semana, ácido fólico + ferro 1mg + 90 mg per os 1x/dia e Betametasona + Calcipotriol 0,5mg/g + 0,05mg/g em espuma cutânea. A posologia de Metotrexato utilizada pela utente foi 6x superior à prescrita pelo seu médico



**Figura 1** (Exame Objetivo): **A e B**: Lesões dolorosas, ulceradas, friáveis, observadas na mucosa jugal, gengiva, lábios, língua, pavimento da boca e palato. **C**: Úlceras cutâneas presentes bilateralmente nas mãos

### Estudo Analítico:

Ácido Fólico: 6,7 ng/ml

Plaquetas:  $27 \times 10^9/L$

Proteína C Reativa: 25,20mg/dl

Esfregaço de sangue periférico: **Neutrófilos hipergranulares hipersegmentados e ausência de agregados plaquetares**

### Plano Terapêutico:

- Suspensão de Metotrexato
- Administração de levofolinato de cálcio EV
- Bochechos de 1ml de Betametasona 0,5mg/ml 3x/dia
- Pomada de lidocaína nas lesões orais
- Aplicação de betametasona+Calcipotriol em espuma nas lesões cutâneas.



**Figura 2 :A e B**: Evolução favorável de lesões da cavidade oral **após 2 semanas** de suspensão de MTX e de início de terapêutica

## 3. Discussão e Conclusão

O uso de doses elevadas de MTX pode induzir toxicidade hematológica, como é confirmado pelo estudo analítico, que apresenta trombocitopenia e neutrófilos hipergranulares e hipersegmentados. A elevação da proteína C reativa indica uma resposta inflamatória sistêmica. O MTX interfere diretamente com a produção de ácido fólico, o que explica o valor analiticamente reduzido

A intoxicação por MTX tem como principal etiologia a sobredosagem pelo paciente, assim que a educação do mesmo, sobre a posologia e os efeitos adversos da medicação, é essencial de forma a aumentar o sucesso terapêutico e evitar exacerbações dos efeitos adversos deste medicamento. Neste caso clínico, a não compreensão da posologia por parte do utente, levou-o a realizar uma dose 6 vezes superior à prescrita.

O tratamento previsto nestas situações centra-se na suspensão de MTX e na reversão da sua toxicidade, sem negligenciar medicações de analgia locais e sistêmicas.

De facto, a manifestação de alterações cutâneas, muitas vezes, ocorre concomitante à manifestação de alterações patológicas na mucosa oral e no aparelho estomatognático, pelo que a correlação clínica da avaliação dos sinais e sintomas em ambos os sistemas é essencial para o diagnóstico assertivo de diversas patologias.

### Bibliografia

1. Ahoward SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist* 2016 Dec; 21
2. Ahmadzadeh A, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, Hadeiy SK, Parhizgar P. Acute versus chronic methotrexate poisoning: a cross-sectional study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2019;20(1):39
3. Neville, B.W., et al. (2016) *Patologia oral e maxilofacial*. 4th Edition, Elsevier, Rio de Janeiro, 912 p