

Tratamento Ambulatorial de Rejeição Persistente com Methotrexate em Pacientes Submetidos a Transplante Cardíaco Estáveis Clinicamente

Fernando Bacal, Viviane Cordeiro Veiga, Alfredo Inácio Fiorelli, Giovanni Bellotti, Edimar Alcides Bocchi, Noedir Antonio Groppo Stolf, José Antonio Franchini Ramires

São Paulo, SP

Objetivo – Avaliar a utilização do methotrexate para tratamento de rejeição persistente em pacientes submetidos a transplante cardíaco.

Métodos – Foram estudados 6 pacientes submetidos a transplante cardíaco, que apresentavam 2 biópsias consecutivas com grau de rejeição >3A (ISHLT), estáveis clinicamente, em regime ambulatorial. A dose de methotrexate utilizada foi de $11,26 \pm 3,75$ mg/semana. Parâmetros de avaliação: função ventricular, biópsia endomiocárdica pós-tratamento, número de leucócitos e episódios de rejeição pré e pós-tratamento.

Resultados – Houve redução dos episódios de rejeição ($5,17 \pm 1,47$ antes do methotrexate; $2,33 \pm 1,75$ após o 6º mês e $3,17 \pm 2,99$ após o 12º mês de tratamento, $p=0,0193$). A função ventricular permaneceu normal, com fração de ejeção de $76,5 \pm 4,80$ antes e $75,6 \pm 4,59$ após methotrexate ($p=0,4859$). Um paciente não completou o tratamento, por apresentar derrame pericárdico. Cinco pacientes apresentaram diminuição do número de leucócitos (8.108 ± 23.72 pré e 5.650 ± 1.350 pós-methotrexate, $p=0,0961$). Observou-se um episódio de infecção pulmonar, com resolução do quadro.

Conclusão – O methotrexate, em doses baixas, é um eficaz adjunto no tratamento da rejeição persistente, em pacientes estáveis.

Palavras-chave: transplante cardíaco, rejeição persistente, methotrexate

O transplante cardíaco realizado pela primeira vez no Brasil por Zerbini, em 1968, é atualmente a opção terapêutica de escolha para a insuficiência cardíaca terminal, refratária ao tratamento clínico¹.

Durante a última década, o advento da ciclosporina e de outras drogas imunossupressoras permitiu o aumento da sobrevida e melhor qualidade de vida aos pacientes transplantados, devido à diminuição da frequência e da gravidade dos episódios de rejeição².

Apesar dos avanços na terapia imunossupressora, a rejeição aguda do enxerto é uma importante causa de morbidade e mortalidade nos pacientes submetidos a transplante cardíaco, sendo responsável por cerca de 20% da mortalidade precoce e 25% da mortalidade tardia dos receptores³⁻¹⁰.

O methotrexate, um análogo do ácido fólico, inicialmente utilizado no tratamento de certas doenças neoplásicas, psoríase grave e artrite reumatóide, tem sido utilizado como adjunto à terapia imunossupressora, nos casos de rejeição refratária e persistente^{3,8,11-13}.

O objetivo deste trabalho é avaliar a utilização do methotrexate em doses baixas em pacientes que apresentaram rejeição persistente com grau 3A (*International Society of Heart and Lung Transplantation*)¹⁴, em regime ambulatorial.

Métodos

Foram estudados seis pacientes, sendo cinco (83,33%) do sexo masculino e um (16,67%) do feminino, com idade média de $35 \pm 19,5$ anos submetidos a transplante cardíaco ortotópico, nesta Instituição, todos acompanhados pela mesma equipe médica e multiprofissional. A indicação para o transplante cardíaco foi miocardiopatia dilatada (66,66%), isquêmica (16,67%) e chagásica (16,67%). A identificação e as principais características destes pacientes encontram-se na tabela I.

Todos os pacientes apresentavam estabilidade clínica e hemodinâmica, função ventricular esquerda normal, duas

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP

Correspondência: Fernando Bacal – Incor – Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP

Recebido para publicação em 12/3/99

Aceito em 19/5/99

Tabela I – Identificação dos pacientes

Nº caso	Sexo	Etiologia	Idade	Data do TC	Biopsia pré-tratamento
1	F	Dilatada	59	28/12/96	3A
2	M	Dilatada	9	16/9/93	3A
3	M	Dilatada	37	26/6/85	3A
4	M	Chagásica	16	22/3/93	3A
5	M	Isquêmica	52	15/4/91	3A
6	M	Dilatada	37	19/8/90	3A

biopsias endomiocárdicas consecutivas, com grau de rejeição ³3A, após pulsoterapia com corticosteróide via oral e em regime ambulatorial. As biópsias foram analisadas pelo critério adotado pela *International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*¹⁴.

O critério de rejeição persistente foi definido como a manutenção ou piora do padrão de rejeição (³3A) em duas biopsias consecutivas com intervalo entre elas de aproximadamente 7 a 10 dias. Os pacientes foram submetidos a duas pulsoterapias por via oral com prednisona 1mg/kg/dia por quatro dias e posterior redução de 0,2mg/kg a cada quatro dias, até atingir a dose prévia de manutenção. Não havendo melhora da rejeição, os pacientes eram selecionados a receber o tratamento com methotrexate em doses baixas, como terapêutica adjuvante ao esquema tríplice. O esquema imunossupressor utilizado encontra-se na tabela II. O protocolo de investigação de rejeição foi realizado com biopsia endomiocárdica na 1ª semana, nova biopsia na 2ª semana e ao final do 1º mês de pós-operatório. A partir do 1º mês, os pacientes foram monitorizados com cintilografia com gálio-67, quinzenalmente, até o 3º mês e, mensalmente, até o 6º mês. Na presença de cintilografia com gálio positiva ou suspeita clínica de rejeição, os pacientes eram submetidos à biopsia. O tratamento só era instituído após confirmação diagnóstica.

O methotrexate foi utilizado na dose média de 11,26±3,75mg/semana, por período de 96±14 dias, tendo seu início com 554±822 dias após o transplante cardíaco.

Os parâmetros de avaliação foram: função ventricular, biopsia endomiocárdica, número de leucócitos e episódios de rejeição pré e pós-terapia com methotrexate.

A análise estatística utilizada foi o t pareado, adotando-se como significância o valor de p<0,05.

Resultados

Como mostra a tabela III, o methotrexate (MTX) foi

Tabela II – Esquema imunossupressor

Nº caso	Azatioprina (mg/kg/dia)	Prednisona (mg/kg/dia)	Ciclosporina (mg/kg/dia)	Níveis séricos ciclosporina(ng/ml)
1	2,86	0,28	4,3	178
2	0,89	0,16	5,6	256
3	1,25	0,16	4,0	170
4	1,85	0,27	6,5	111
5	2,35	0,17	4,0	123
6	2,70	0,20	5,4	142

introduzido 554±822 dias após o transplante, com dose inicial de 7,5±1,58mg/sem e dose média de 11,26±3,75, durante 96±14 dias. Os pacientes apresentavam 5,17±1,47 episódios antes do uso do methotrexate, 2,33±1,75 após o 6º mês e 3,17±2,99 após o 12º mês de tratamento, p=0,0193 (fig. 1). Três pacientes (50%) apresentaram ausência de rejeição na suspensão do methotrexate, 2 (33,33%) apresentaram grau 1B e um paciente mostrou-se refratário, persistindo em grau 3A.

A função ventricular permaneceu normal, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo, pela ecocardiografia de 76,5±4,80% antes do tratamento e 75,6±4,59% após uso do methotrexate, p=0,4859 (fig. 2).

Um paciente não completou o tratamento por apresentar derrame pericárdico importante ao ecocardiograma e sinais de cansaço, necessitando de internação para pulsoterapia endovenosa, com posterior resolução do quadro. Em cinco pacientes houve diminuição do número de leucócitos, com 8.108±2.372 antes do tratamento com methotrexate e 5.650±1.350 após sua utilização, p=0,0961 (fig. 3). Foi observado um episódio de infecção, com conseqüente aumento do número de leucócitos e sinais de infecção pulmonar, sendo o paciente submetido à antibioticoterapia, com melhora clínica e laboratorial, concomitante ao tratamento com methotrexate.

A sobrevida dos pacientes foi de 100% no 1º ano e 83,33% ao final do 5º ano. Os pacientes vivos permaneceram estáveis clínica e hemodinamicamente. O único óbito ocorreu 44 meses após o transplante, decorrente de rejeição aguda.

Discussão

OMTX, um análogo do ácido fólico, inicialmente utilizado no tratamento de certas doenças neoplásicas, psoríase grave e artrite reumatóide, tem sido usado, mais recentemente, como adjunto à terapia tríplice de imunossupressão (ciclosporina, azatioprina, prednisona), nos casos de rejeição refratária e persistente^{3,8,10,12,13}.

O uso do methotrexate foi proposto em 1988 por Constanto-Nordin e cols., quando relataram que 9 entre 10 episódios de rejeição refratários à terapêutica convencional foram solucionados após administração de methotrexate^{7,11,12}.

Os efeitos benéficos do MTX são devidos a sua atuação na imunidade celular e humoral^{4,9,13}, diminuindo a capacidade dos linfócitos B de secretar anticorpos em resposta a estímulos específicos e não-específicos, além de interferir na produção de citocinas através da secreção de interleucinas e atuar diminuindo a síntese purínica, com conseqüente efeito de diminuição da proliferação linfocitária^{11,13,15,16}.

Apenas um paciente, neste estudo, não concluiu o tratamento por necessitar de internação para pulsoterapia endovenosa por apresentar cansaço e edema de membros inferiores e, aos exames complementares: radiografia de tórax e ecocardiograma, derrame pericárdico importante.

Os pacientes analisados neste estudo apresentavam-se estáveis clínica e hemodinamicamente. Neste grupo, a mortalidade é sabidamente menor, porém a decisão por não tratamento ainda é controverso, já que existem relatos de grupos que optam por não pulsoterapia em rejeição grau 2, e grupos que de-

Tabela III – Resultados do uso do methotrexate (MTX)							
Nº caso	Início MTX (dias)	Episódios de Rj antes MTX (6 meses)	Episódios de Rj após MTX (6 meses)	Grau de Rj pós-MTX	Tempo de uso do MTX (dias)	Dose inicial MTX (mg/sem)	Dose média MTX (mg/sem)
1	279	4	1	3 ^A	81	10,0	10,0
2	137	5	0	0	77	7,5	7,5
3	2227	5	2	1B	105	7,5	14,4
4	154	8	3	0	112	5,0	6,5
5	211	4	3	1B	97	7,5	14,5
6	320	5	5	0	104	7,5	14,5

Rj- rejeição; sem- semana.

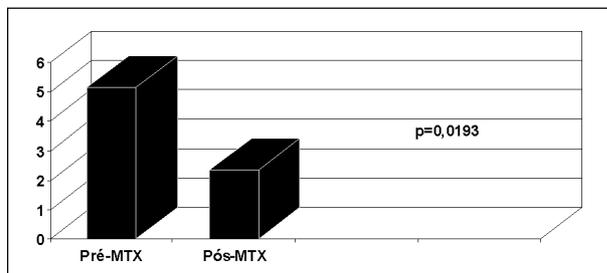


Fig. 1 – Episódios de rejeição antes e após tratamento com methotrexate.

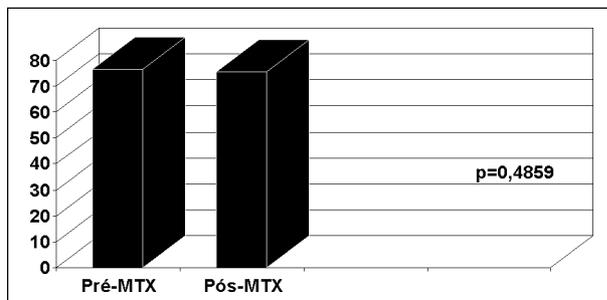


Fig. 2 – Fração de ejeção, por ecocardiografia, antes e após uso do methotrexate.

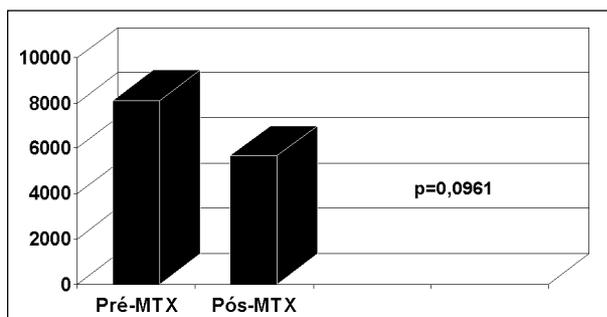


Fig. 3 – Número de leucócitos antes e pós utilização do methotrexate.

fendem a todo custo a melhora do padrão de biopsia, na tentativa de prevenir eventuais complicações futuras, tais como, a doença vascular do enxerto¹⁷⁻²².

Este grupo específico de pacientes apresentou incidência elevada de rejeição, principalmente levando-se em conta o período de início do tratamento (após 6º mês), período no qual rejeições moderadas são encontradas excepcionalmente. No

entanto, é sabido que mesmo com o arsenal terapêutico disponível atualmente, um número pequeno de pacientes ainda apresentará rejeição. Os fatores que justificariam estes achados seriam histocompatibilidade doador x receptor, receptor do sexo feminino, interferência medicamentosa nos níveis séricos de ciclosporina, receptores sensibilizados e eventuais causas, ainda desconhecidas^{6,7,12}.

Infecções têm sido relativamente comuns durante terapia com methotrexate. Constanzo-Nordin e cols. relataram o caso de paciente que faleceu em consequência de pneumonia por *Pseudomonas* após receber uma dose de 150mg endovenosa. Acredita-se que a dosagem utilizada pode predispor a maior ou menor incidência desta complicação^{3,4,12}. Dos pacientes estudados em nossa Instituição, um apresentou episódio de infecção de vias aéreas, sendo submetido à antibioticoterapia, com resolução do quadro.

A dose inicial da medicação por nós utilizada foi menor que a demonstrada em outros estudos da literatura, porém o objetivo final de reduzir a agressão de fibras miocárdicas característica das rejeições moderadas foi atingido com sucesso equivalente.

Em alguns estudos, foi observada leucopenia severa que, provavelmente, interferiu na morbi-mortalidade desses pacientes^{4,11,12}. Em nossa casuística, a diminuição do número de leucócitos deu-se em cinco pacientes, sem necessidade de interrupção do tratamento. O efeito sinérgico da azatioprina e do methotrexate como mielodepressores podem limitar o uso da associação das drogas, no entanto, na prática, outros grupos têm mantido a dose de azatioprina, realizando monitorização semanal do número de leucócitos e suspensão do methotrexate se os níveis caírem abaixo de 4.000 leucócitos/mm³. Com doses baixas do medicamento, encontramos uma discreta tendência à queda dos leucócitos, porém este não foi um fator limitante em nenhum dos pacientes.

Concluindo, o methotrexate é uma alternativa segura e eficaz como adjunto à terapia imunossupressora, levando à diminuição dos episódios de rejeição, com pequenos efeitos colaterais e preservação da função miocárdica.

Limitações do estudo - Embora o tratamento tenha sido indicado para um grupo previamente determinado de pacientes, este não foi um estudo randomizado, não incluindo um grupo controle de tratamento que utilizava pulsoterapia com corticosteróide endovenoso, a fim de

comparar os efeitos benéficos e eventuais efeitos colaterais das duas terapêuticas.

O número de pacientes por nós estudado foi pequeno, porém, atualmente com o esquema tríplice de imunossupressão, os episódios de rejeição persistente se tornaram menos frequentes, observando-se geralmente resolução do quadro no primeiro tratamento pulsoterápico convencional.

Referências

1. Zerbini EJ. Transplante cardíaco. 25 anos de Transplante Cardíaco no Brasil 1993: 13-15.
2. Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE, et al. Thirty years of cardiac transplantation at Stanford university. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 939-51.
3. Bouchart F, Gundry SR, Van Schaack-Gonzales J, et al. Methotrexate as rescue/adjunctive immunotherapy in infant and adult heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 427-33.
4. Bourge RC, Kirklin JK, White-Williams C, et al. Methotrexate pulse therapy in the treatment of recurrent acute heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 1116-24.
5. Forni A, Faggian B, Chiominto B, Mazzucco A. Combined chronic administration of methotrexate and cyclosporine a following cardiac ongoing rejection. *Transplant Proc* 1998; 30: 1140-2.
6. Chan GL, Weinstein SS, Vijayanagar RR. Treatment of recalcitrant cardiac allograft rejection with methotrexate. *Cardiac Transplant Team Clin Transplant* 1995; 9: 106-14.
7. Hosenpud JD, Hershberger RE, Ratkovec RR, et al. Methotrexate for the treatment of patients with multiple episodes of acute cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 739-45.
8. Taylor OD, Olsen SL, Ensley D, et al. Methotrexate for rejection prophylaxis after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 950-4.
9. Olsen SL, O'Connell JB, Bristow MR, et al. Methotrexate as an adjunct in the treatment of persistent mild cardiac allograft rejection. *Transplantation* 1990; 50: 773-5.
10. Ross HJ, Gullestad L, Pak J, Slauson S, Valantine HA, Hunt SA. Methotrexate or total lymphoid radiation for treatment of persistent or recurrent allograft cellular rejection: a comparative study. *J Heart Lung Transplantation* 1997; 16: 178-89.
11. Chinnock R, Emery J, Larsen R, et al. Methotrexate therapy for complex graft rejection in pediatric heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 726-33.
12. Costanzo-Nordin MR, Grusk BB, Silver MA, et al. Reversal of recalcitrant cardiac allograft rejection with methotrexate. *Circulation* 1988; 78(suppl III): III-47-57.
13. Shaddy RE, Bullock EA, Tani LY, et al. Methotrexate therapy in pediatric heart transplantation as treatment of recurrent mild to moderate acute cellular rejection. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 1009-13.
14. Billingham ME, Cary NRB, Hammond ME. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 587-92.
15. Rosenthal GJ, Weigand GW, Germolec DR. Suppression of B cell function by methotrexate and trimetrexate: evidence of inhibition of purine biosynthesis as a major mechanism of action. *J Immunol* 1988; 141: 410-6.
16. Segal R, Mozes E, Yaron M. The effects of methotrexate on the production and activity of IL-1. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 370-7.
17. Costanzo MR, Koch DM, Fisher SG, Heroux AL, Kao WG, Johnson MR. Effects of methotrexate on acute rejection and cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 169-78.
18. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Novick RJ. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fourteenth official report—1997. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 691-712.
19. Weis M, von Scheidt W. Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Circulation* 1997; 96: 2069-77.
20. Baan CC, Holweg CT, Niesters HG, et al. The nature of acute rejection is associated with development of graft vascular disease after clinical heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 363-73.
21. Orbaek Andersen H. Heart allograft vascular disease: an obliterative vascular disease in transplanted hearts. *Atherosclerosis* 1999; 142: 243-63.
22. Libby P, Tanaka H. The pathogenesis of coronary arteriosclerosis ("chronic rejection") in transplanted hearts. *Clin Transplant* 1994; 8(Pt 2): 313-8.