



Metotrexato no Tratamento da Psoríase Moderada a Grave: Mecanismo de Ação, Eficácia Clínica e Perfil de Segurança

Gabriella Turra¹, Jessica Telles Guedes¹, Marcus Vinicius Nervis Prange², Mariana Versiani Barreto², Isabela Saraiva Silva³, Loueiny Amaro Honda⁴, Beatriz Ribeiro Duarte⁵, Maria Luiza Pinto André⁶, Bianca Cadore Moras⁷, João Antônio Cazonato Miloso⁸, Larissa Teixeira Elias⁹



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n1110-1122>

Artigo recebido em 16 de Agosto e publicado em 26 de Setembro de 2025

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, imunomediada, com impacto significativo na qualidade de vida e associação com múltiplas comorbidades, incluindo artrite psoriásica, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Nos casos moderados a graves, a terapia sistêmica é frequentemente necessária, sendo o metotrexato um dos fármacos mais utilizados devido à sua eficácia comprovada, baixo custo e experiência clínica acumulada. As diretrizes da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) e da European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) reforçam seu papel como tratamento de primeira linha nesses cenários. O objetivo deste artigo é revisar o mecanismo de ação, a eficácia clínica e o perfil de segurança do metotrexato no manejo da psoríase moderada a grave, com base em evidências recentes e recomendações de sociedades médicas. A metodologia consistiu em uma revisão narrativa da literatura, utilizando artigos indexados nas bases PubMed, Scielo e Embase, publicados entre 2018 e 2025. Foram priorizadas diretrizes clínicas e estudos randomizados que abordaram a utilização do metotrexato em diferentes apresentações da psoríase. Os resultados demonstram que o metotrexato atua inibindo a enzima diidrotolato redutase, modulando a proliferação de queratinócitos e reduzindo a ativação de células T, mecanismos centrais na patogênese da doença. Ensaios clínicos e revisões sistemáticas confirmam sua eficácia na melhora do Psoriasis Area and Severity Index (PASI), especialmente em pacientes com doença extensa ou refratária a tratamentos tópicos. No entanto, a toxicidade potencial, particularmente hepatotoxicidade, mielossupressão e alterações gastrointestinais, exige monitoramento rigoroso com exames laboratoriais periódicos. Estratégias como suplementação com ácido fólico são recomendadas para minimizar efeitos adversos. Embora terapias biológicas tenham ampliado as opções disponíveis, o metotrexato mantém relevância clínica, sobretudo em países em desenvolvimento, pelo equilíbrio entre eficácia, segurança e custo-efetividade. Conclui-se que o metotrexato permanece um pilar no tratamento da psoríase moderada a grave, desde que utilizado com critérios adequados de seleção e acompanhamento clínico-laboratorial



rigoroso, representando uma opção acessível e eficiente dentro da terapêutica sistêmica.

Palavras-chave: psoríase, metotrexato, eficácia, segurança, tratamento, inflamação

Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis: Mechanism of Action, Clinical Efficacy, and Safety Profile

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, immune-mediated inflammatory disease with a significant impact on quality of life and strong association with multiple comorbidities, including psoriatic arthritis, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. In moderate to severe cases, systemic therapy is often required, with methotrexate remaining one of the most widely used drugs due to its proven efficacy, low cost, and long clinical experience. Guidelines from the Brazilian Society of Dermatology (SBD) and the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) highlight its role as a first-line option in these scenarios. The aim of this article is to review the mechanism of action, clinical efficacy, and safety profile of methotrexate in the management of moderate to severe psoriasis, based on recent evidence and recommendations from medical societies. The methodology consisted of a narrative literature review using articles indexed in PubMed, Scielo, and Embase, published between 2018 and 2025. Clinical guidelines and randomized controlled trials addressing methotrexate use in different presentations of psoriasis were prioritized. Results demonstrate that methotrexate acts by inhibiting the enzyme dihydrofolate reductase, modulating keratinocyte proliferation, and reducing T-cell activation, which are central mechanisms in disease pathogenesis. Clinical trials and systematic reviews confirm its efficacy in improving the Psoriasis Area and Severity Index (PASI), particularly in patients with extensive disease or refractoriness to topical therapies. However, potential toxicity, especially hepatotoxicity, myelosuppression, and gastrointestinal disturbances, requires strict monitoring with regular laboratory assessments. Strategies such as folic acid supplementation are recommended to minimize adverse effects. Although biological therapies have expanded available options, methotrexate maintains strong clinical relevance, especially in developing countries, due to its balance of efficacy, safety, and cost-effectiveness. In conclusion, methotrexate remains a cornerstone in the treatment of moderate to severe psoriasis, provided that it is prescribed with appropriate patient selection and rigorous clinical and laboratory monitoring, representing an accessible and effective option within systemic therapy.

Keywords: psoriasis, methotrexate, efficacy, safety, treatment, inflammation



**Metotrexato no Tratamento da Psoríase Moderada a Grave: Mecanismo de Ação, Eficácia
Clínica e Perfil de Segurança**

Turra et. al.

Instituição afiliada – 1- Faculdade São Leopoldo Mandic, 2- Universidade Anhembi Morumbi, 3- Faculdade de Medicina do ABC, 4- Universidade Federal de Uberlândia, 5- Centro Universitário Serra dos Órgãos, 6- Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, 7- Universidade Comunitária da Região de Chapecó, 8- Pontifícia Universidade Católica do Paraná, 9 - Universidade de Marília

Autor correspondente: Gabriella Turra gabriellaturra@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, imunomediada e recorrente, que afeta entre 2% e 3% da população mundial, configurando-se como um problema de saúde pública devido ao seu impacto físico, psicológico e social. Trata-se de uma enfermidade de curso variável, caracterizada por lesões eritematoescamosas e pruriginosas, que comprometem a qualidade de vida de forma semelhante ou até superior a doenças crônicas como diabetes mellitus e artrite reumatoide (ARMSTRONG; READ, 2020). Além das manifestações cutâneas, a psoríase apresenta caráter sistêmico, estando associada a múltiplas comorbidades, como artrite psoriásica, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e transtornos psiquiátricos, reforçando a necessidade de um manejo abrangente e interdisciplinar (KHALID et al., 2021).

Nos casos de psoríase moderada a grave, a terapêutica tópica isolada frequentemente é insuficiente, o que torna necessária a adoção de tratamentos sistêmicos. Nesse contexto, o metotrexato consolidou-se como uma das principais opções terapêuticas em virtude da eficácia clínica comprovada, do baixo custo e da ampla experiência acumulada ao longo de décadas de utilização (GUPTA et al., 2020). As diretrizes da European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) e da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) recomendam o metotrexato como terapia de primeira linha no tratamento sistêmico da psoríase moderada a grave, especialmente em cenários de limitação de acesso a terapias biológicas (SBD, 2020; WOLLINA et al., 2022).

O mecanismo de ação do metotrexato é multifatorial. Inicialmente desenvolvido como agente antineoplásico, atua na inibição da enzima diidrofolato redutase, interferindo na síntese de DNA, RNA e proteínas. Contudo, em doses reduzidas, como as utilizadas para doenças inflamatórias crônicas, exerce também funções imunomoduladoras, promovendo acúmulo de adenosina e inibição da ativação de linfócitos T, além de reduzir a hiperproliferação dos queratinócitos – processos centrais na fisiopatologia da psoríase (KREMER et al., 2019; MIKHAIL et al., 2020). Esses efeitos explicam o papel do metotrexato não apenas no controle cutâneo da doença, mas também no manejo da artrite psoriásica.



Diversos estudos clínicos reforçam sua eficácia. Em uma meta-análise recente, aproximadamente 45% dos pacientes tratados com metotrexato atingiram resposta PASI75 em 12 a 16 semanas, contra apenas 4% dos pacientes em uso de placebo, confirmando sua efetividade no manejo da doença (SINGH et al., 2020). Além disso, análises de mundo real, como os registros nacionais de pacientes com psoríase, demonstraram benefício clínico sustentado a longo prazo com o uso contínuo do fármaco (CLARKE et al., 2021). Embora os agentes biológicos tenham revolucionado o tratamento, oferecendo maiores taxas de resposta, o metotrexato mantém papel de destaque devido à relação favorável entre custo e benefício, sobretudo em sistemas de saúde com recursos limitados (TORRES et al., 2021).

Em contrapartida, o uso do metotrexato requer vigilância clínica rigorosa em função de seu perfil de segurança. Os principais efeitos adversos incluem hepatotoxicidade, mielossupressão, sintomas gastrointestinais, pneumonite e teratogenicidade. Por esse motivo, o monitoramento periódico por meio de exames laboratoriais é mandatório, sendo necessário avaliar enzimas hepáticas, hemograma e função renal (HUGHES et al., 2020). Estratégias adjuvantes, como a suplementação com ácido fólico ou ácido folínico, são fortemente recomendadas pelas diretrizes clínicas, uma vez que reduzem a incidência de eventos adversos, particularmente hepatotoxicidade e sintomas gastrointestinais, sem prejudicar a eficácia terapêutica (KRISHNAMURTHY et al., 2019).

Nos últimos anos, os avanços em terapias biológicas e pequenas moléculas, como inibidores de JAK e TYK2, ampliaram significativamente o arsenal terapêutico para a psoríase. Entretanto, a disponibilidade restrita, o alto custo e a necessidade de monitoramento específico limitam a utilização ampla dessas terapias em muitos países. Nesse cenário, o metotrexato se mantém como uma ferramenta valiosa, não apenas pela eficácia comprovada, mas também pela robustez das evidências acumuladas em décadas de prática clínica (TORRES et al., 2021). Dessa forma, ele continua a ser considerado um pilar fundamental no tratamento da psoríase moderada a grave, especialmente em regiões onde o acesso a terapias inovadoras é restrito.

Diante desse panorama, o estudo do metotrexato no contexto da psoríase moderada a grave permanece atual e relevante. A análise de seu mecanismo de ação,



da eficácia clínica e do perfil de segurança é essencial para compreender por que este fármaco segue sendo amplamente utilizado na prática dermatológica contemporânea, mesmo em uma era marcada pela expansão das terapias biológicas.

METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido na forma de revisão narrativa da literatura, com enfoque em publicações nacionais e internacionais que abordaram o uso do metotrexato no tratamento da psoríase moderada a grave. O objetivo principal foi reunir e analisar evidências recentes sobre o mecanismo de ação, a eficácia clínica e o perfil de segurança do fármaco, a fim de oferecer um panorama atualizado e fundamentado para a prática dermatológica.

A busca bibliográfica foi realizada entre fevereiro e abril de 2025, contemplando artigos publicados no período de janeiro de 2018 a março de 2025. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Embase, Scopus e SciELO, selecionadas por sua relevância e abrangência em ciências biomédicas. Adicionalmente, foram incluídas diretrizes clínicas e consensos elaborados por sociedades médicas, como a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), a European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) e a American Academy of Dermatology (AAD), devido à sua importância na definição de condutas terapêuticas.

Para a construção das estratégias de busca, foram empregados descritores controlados e palavras-chave em português e inglês, de acordo com o vocabulário DeCS/MeSH, tais como: “psoríase”, “metotrexato”, “tratamento sistêmico”, “eficácia clínica”, “segurança” e “eventos adversos”. Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram utilizados para ampliar ou refinar a busca.

Foram incluídos na revisão artigos originais, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e consensos de especialistas que apresentassem dados relacionados à utilização do metotrexato em pacientes adultos com psoríase moderada a grave. Relatos de caso isolados, estudos em população pediátrica exclusiva, artigos em idiomas diferentes do português, inglês ou espanhol e publicações anteriores a 2018 foram excluídos, a fim de garantir a atualidade e a consistência dos dados analisados.



O processo de seleção foi conduzido de forma independente por dois pesquisadores, que avaliaram inicialmente títulos e resumos. Os artigos potencialmente relevantes foram lidos na íntegra, sendo os desacordos resolvidos por consenso. Após a seleção, as informações extraídas foram organizadas em três eixos principais: mecanismo de ação do metotrexato, eficácia clínica na psoríase moderada a grave e perfil de segurança, com especial atenção às estratégias de monitoramento e prevenção de efeitos adversos.

Por tratar-se de uma revisão narrativa, não houve análise quantitativa dos resultados, mas sim uma síntese crítica das evidências, com destaque para pontos de convergência entre estudos, lacunas identificadas na literatura e recomendações de sociedades médicas. A integração dessas informações permitiu elaborar uma visão abrangente e atualizada do papel do metotrexato na terapêutica da psoríase moderada a grave.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos selecionados confirma que o metotrexato permanece como uma das principais opções no tratamento sistêmico da psoríase moderada a grave, sobretudo em contextos nos quais o custo das terapias biológicas representa uma limitação importante. Em registros de vida real, a eficácia sustentada do fármaco foi consistentemente observada, com taxas relevantes de resposta clínica em seguimento prolongado. Um estudo multicêntrico realizado na Suíça demonstrou que pacientes em uso de metotrexato mantiveram melhora clínica estável e aceitável perfil de segurança ao longo do tempo, reforçando o papel do medicamento como tratamento de manutenção em diversos perfis de pacientes (GAUDEY et al., 2023).

Os ensaios clínicos randomizados também reforçam sua aplicabilidade. Em um estudo comparativo que avaliou o metotrexato em relação a ixekizumabe e fumaratos em pacientes com psoríase vulgar moderada a grave, verificou-se que, embora os biológicos anti-IL-17 tenham proporcionado respostas mais rápidas e robustas, o metotrexato apresentou benefício clínico consistente, justificando seu uso como terapia inicial em locais com restrição de acesso às drogas mais recentes (REICH et al., 2019). Resultados semelhantes foram relatados em um ensaio prospectivo conduzido na Índia,



que avaliou doses fixas de 10 mg e 25 mg por semana, via oral, em pacientes com psoríase em placas. Nesse estudo, observou-se melhora significativa do índice PASI, com resposta dose-dependente e perfil de tolerabilidade adequado, o que corrobora a eficácia do fármaco em diferentes contextos populacionais (MALHOTRA et al., 2020).

A discussão sobre regimes combinados também merece destaque. Uma pesquisa avaliou a eficácia do metotrexato isolado em comparação com sua associação ao apremilast em pacientes com psoríase crônica de placas. A combinação demonstrou redução mais acentuada do PASI, indicando possível efeito sinérgico, embora a literatura ainda careça de estudos de longo prazo para confirmar a segurança dessa abordagem (MEHTA et al., 2023). Esses achados ressaltam que o metotrexato pode desempenhar papel relevante não apenas como monoterapia, mas também como componente em esquemas combinados, ampliando as possibilidades terapêuticas no manejo da doença.

No que se refere à segurança, os efeitos adversos permanecem como o maior desafio para a adesão ao tratamento. Em estudo francês prospectivo envolvendo mais de 1.500 pacientes, identificou-se que alterações laboratoriais, presença de comorbidades e impacto na qualidade de vida foram fatores fortemente associados à interrupção do tratamento. Apesar disso, a maioria dos pacientes apresentou boa tolerância, com eventos adversos manejáveis mediante monitorização clínica adequada e suplementação com ácido fólico (POUPARD et al., 2019).

Dados de longo prazo reforçam a necessidade de acompanhamento clínico cuidadoso. Uma investigação recente evidenciou que o uso contínuo de metotrexato em baixas doses apresenta eficácia sustentada, com taxas moderadas de descontinuação relacionadas principalmente a hepatotoxicidade leve, distúrbios gastrointestinais e alterações hematológicas discretas. Esses achados confirmam que o perfil de segurança do fármaco é previsível e manejável, desde que associado a protocolos rigorosos de monitoramento (ZHOU et al., 2024).

Outro aspecto relevante é o papel do metotrexato em combinação com terapias biológicas. Uma metanálise em rede publicada em 2023 demonstrou que a associação entre biológicos e metotrexato resultou em taxas de resposta clínica superiores às observadas com biológicos isolados em pacientes com artrite psoriásica. Embora o foco principal tenha sido a articulação, os resultados reforçam a importância do metotrexato



como adjuvante em estratégias terapêuticas combinadas, ampliando o potencial de resposta global da psoríase (SUN *et al.*, 2023).

Dessa forma, os resultados obtidos em diferentes contextos clínicos apontam que o metotrexato continua a ser um medicamento eficaz, acessível e seguro quando utilizado de forma criteriosa. Apesar de não alcançar a mesma magnitude de resposta clínica de agentes biológicos de última geração, sua efetividade comprovada, aliada ao custo reduzido e à ampla experiência de uso, justificam a manutenção de seu protagonismo em diretrizes internacionais e nacionais. Os dados de vida real e ensaios clínicos recentes reforçam a ideia de que o metotrexato pode ser utilizado tanto como monoterapia quanto em esquemas combinados, desde que haja monitoramento adequado, principalmente no que se refere à toxicidade hepática e hematológica.

Portanto, a discussão sobre o papel do metotrexato deve ser contextualizada de acordo com a realidade socioeconômica de cada região. Nos países em desenvolvimento, onde o acesso às terapias biológicas permanece restrito, o fármaco representa uma alternativa terapêutica de alto impacto, conciliando eficácia clínica, segurança previsível e custo-efetividade. Mesmo em regiões com maior disponibilidade de terapias inovadoras, sua utilização continua sendo justificada em casos selecionados, seja como primeira linha de tratamento ou como coadjuvante em regimes combinados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise realizada permite reafirmar a importância do metotrexato como uma das principais opções no tratamento sistêmico da psoríase moderada a grave. Apesar do avanço das terapias biológicas e pequenas moléculas, este fármaco permanece relevante devido à sua eficácia comprovada, ampla experiência clínica acumulada e custo relativamente acessível, aspectos que lhe conferem papel estratégico, sobretudo em países com recursos limitados. O equilíbrio entre resposta clínica e segurança, aliado às estratégias de monitoramento laboratorial e ao uso adjuvante do ácido fólico, fortalece sua aplicabilidade na prática médica.



Os dados discutidos evidenciam que, quando utilizado de forma criteriosa, o metotrexato é capaz de proporcionar melhora significativa nos escores de gravidade da doença, além de contribuir para a redução da inflamação sistêmica associada à psoríase. Entretanto, a necessidade de vigilância contínua quanto a potenciais efeitos adversos, em especial a hepatotoxicidade e a mielossupressão, reforça a importância da seleção adequada de pacientes e da adesão às recomendações de sociedades médicas e protocolos clínicos.

Dessa forma, conclui-se que o metotrexato mantém posição de destaque no arsenal terapêutico da psoríase moderada a grave, sendo uma opção eficiente, acessível e segura quando acompanhado por monitoramento rigoroso e conduta individualizada. Sua permanência como referência terapêutica reflete não apenas sua eficácia histórica, mas também sua adaptabilidade às necessidades atuais, consolidando-o como um pilar no manejo da doença.

REFERÊNCIAS

ARMSTRONG, A. W.; READ, C. Psoriasis and comorbidities: implications for management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 82, n. 2, p. 371-381, 2020.

CLARKE, L. et al. Long-term outcomes of methotrexate in moderate-to-severe psoriasis: real-world evidence from registry data. *British Journal of Dermatology*, v. 185, n. 3, p. 520-529, 2021.

GAUDEY, L. et al. Long-term outcomes with methotrexate in moderate-to-severe psoriasis: data from the Swiss SDNTT registry. *Journal of Dermatological Treatment*, v. 34, n. 2, p. 215-223, 2023.

GUPTA, A. K. et al. Methotrexate in psoriasis: consensus recommendations. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, v. 24, n. 5, p. 511-524, 2020.

HUGHES, M. et al. Monitoring methotrexate therapy in psoriasis: practical recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 34, n. 9, p. 1986-1994, 2020.



2020.

KHALID, U. et al. Cardiometabolic comorbidities in psoriasis: implications for treatment. *Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 9, n. 9, p. 604-614, 2021.

KREMER, J. M. et al. Methotrexate and adenosine: a paradigm shift in understanding its mechanism. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 15, n. 8, p. 489-502, 2019.

KRISHNAMURTHY, K. et al. Folic acid supplementation with methotrexate therapy: updated evidence. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 44, n. 6, p. 659-667, 2019.

MALHOTRA, S. et al. A randomized double-blind study comparing fixed low doses of methotrexate in plaque psoriasis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, v. 86, n. 5, p. 542-548, 2020.

MEHTA, N. et al. Combination therapy with apremilast and methotrexate in chronic plaque psoriasis: results of a randomized clinical trial. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 48, n. 1, p. 45-53, 2023.

MIKHAIL, M. et al. Immunomodulatory effects of low-dose methotrexate in psoriasis. *Experimental Dermatology*, v. 29, n. 12, p. 1212-1220, 2020.

POUPARD, L. et al. Predictors of methotrexate discontinuation in a large French cohort of psoriasis patients: a prospective analysis. *British Journal of Dermatology*, v. 181, n. 4, p. 789-797, 2019.

REICH, K. et al. Ixekizumab compared with fumarates and methotrexate in systemic-naïve patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 80, n. 2, p. 433-441, 2019.

SINGH, S. et al. Efficacy and safety of methotrexate in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatology*, v. 156, n. 10, p. 1141-1150, 2020.



***Metotrexato no Tratamento da Psoríase Moderada a Grave: Mecanismo de Ação, Eficácia
Clínica e Perfil de Segurança***

Turra *et. al.*

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD). Consenso Brasileiro de Psoríase 2020. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 95, n. 4, supl. 1, p. 1-55, 2020.

SUN, L. et al. Efficacy of biologic agents with and without methotrexate in psoriatic arthritis: a network meta-analysis. RMD Open, v. 9, n. 1, e002943, 2023.

TORRES, T. et al. Positioning of methotrexate in the treatment of psoriasis in the biologic era. Dermatologic Therapy, v. 34, n. 6, e15102, 2021.

WOLLINA, U. et al. Systemic therapy of psoriasis in 2022: current recommendations and emerging treatments. Journal of Dermatological Treatment, v. 33, n. 3, p. 1334-1345, 2022.

ZHOU, Y. et al. Long-term safety and effectiveness of low-dose methotrexate in psoriasis: a multicenter real-world study. Dermatology and Therapy, v. 14, n. 2, p. 415-428, 2024.

ZHU, X. et al. Comparative effectiveness and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: a real-world evidence study. Frontiers in Medicine, v. 9, p. 1120-1132, 2022.