

Francisco Alves Farias-Filho¹
 Juliana Silveira de Oliveira¹
 Kelly de Almeida Melo¹
 Alessandra Novis Gomes¹
 Marcelo Sobral Leite²

METOTREXATO NO TRATAMENTO DA GRAVIDEZ ECTÓPICA: ANÁLISE RETROSPECTIVA DE RISCOS EM PROTOCOLO TERAPÊUTICO

METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCY: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF RISKS IN THERAPEUTIC PROTOCOL

EL METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DEL EMBARAZO ECTÓPICO: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOS RIESGOS EN LO PROTOCOLO TERAPÉUTICO

1. Grupo Maternidade Perinatal
 2. Instituto Nacional do Câncer
 - INCA

RESUMO

A gravidez ectópica é caracterizada como a gestação em locais diferente do útero, como a cavidade abdominal, ovários e trompas de falópio e está associada à morbidade e à mortalidade materna no primeiro trimestre de gestação. A farmacoterapia com metotrexato aplicada à gravidez ectópica possui relevante importância clínica. Sendo o metotrexato um fármaco antimetabólico que merece monitoramento farmacoterapêutico, estudos de análise de risco do processo de administração deste fármaco são necessários. Neste estudo transversal foram analisados retrospectivamente 10 casos de pacientes com gravidez ectópica e que fizeram uso de metotrexato em um hospital maternidade no município do Rio de Janeiro. Os protocolos em dose única e por via intramuscular foram adotados em 83% dos casos, conforme tendência internacional. Observou-se que em nenhuma das prescrições médicas estudadas a superfície corpórea foi mencionada, sendo assim, consideradas não conformes. Entre as pacientes estudadas, 60% receberam doses de 50 mg de metotrexato. A avaliação da função renal e hepática não foi realizada em 30% dos casos e 60% receberam prescrições nas quais foram evidenciadas interações medicamentosas em potencial. Em conjunto, estes achados reforçam a necessidade de maior participação do profissional farmacêutico na padronização do protocolo farmacoterapêutico e no monitoramento do tratamento farmacológico da gravidez ectópica.

Descritores: Gravidez ectópica, metotrexato, interações medicamentosas

ABSTRACT

Ectopic pregnancy is characterized as pregnancy in places other than the uterus, such as abdominal cavity, ovaries and fallopian tubes and is associated with maternal morbidity and mortality in the first trimester of pregnancy. Pharmacotherapy with methotrexate for ectopic pregnancy treatment has a significant clinical importance in the management of Ectopic pregnancy. As an antimetabolic and antineoplastic drug, methotrexate treatment requires pharmacotherapeutic monitoring, risk analysis studies of the administration process of this drug are warranted. In a retrospective cross-sectional study we analyzed 10 cases of patients with ectopic pregnancy that made use of methotrexate in a maternity hospital in Rio de Janeiro, Brazil. The protocols in a single intramuscularly dose were adopted in 83% of cases, according to international trend. It was observed that in none of the prescriptions analyzed the body surface was mentioned, and therefore considered non-compliant. In the patients studied, 60% received doses of 50 mg of methotrexate. The evaluation of renal and hepatic function was not performed in 30% of cases and 60% of then received drugs in potential interactions with methotrexate. These findings emphasize the need for greater involvement of the pharmacist in pharmacotherapy protocol standardization and monitoring of methotrexate treatment in ectopic pregnancy.

Keywords: Ectopic pregnancy, methotrexate, drug interactions

Recebido em: 03/07/2013

Aceito em: 17/10/2013

Autor para Correspondência:
 Francisco Alves Farias Filho
 Instituto Nacional do Câncer - INCA
 Email:
 jdezbr@yahoo.com.br

RESUMO

El embarazo ectópico se caracteriza como el embarazo en lugares distintos del útero, como la cavidad abdominal, los ovarios y las trompas de Falopio y se asocia con morbilidad y mortalidad materna en el primer trimestre del embarazo. Tratamiento farmacológico con metotrexato para el embarazo ectópico tiene una

importancia clínica significativa. Siendo un medicamento antimetabólico, el tratamiento con metotrexato requiere un seguimiento farmacoterapéutico, se necesitan estudios de análisis de riesgos del proceso de administración de este medicamento. En este estudio transversal se analizaron retrospectivamente 10 casos de pacientes con embarazo ectópico y que utilizan metotrexato en una maternidad en la ciudad de Rio de Janeiro. Los protocolos en una dosis única y por vía intramuscular se adoptaron en el 83% de los casos, de acuerdo con la tendencia internacional. Se observó que en ninguno de los casos las prescripciones analizadas se mencionó la superficie del cuerpo, y por lo tanto considera no conforme. Entre los pacientes estudiados, 60% recibió dosis de 50 mg de metotrexato. La evaluación de la función renal y hepática no se realizaron en 30% de los casos y en 60% de los casos las prescripciones se encontraron interacciones medicamentosas potenciales con metotrexato. En conjunto, estos resultados subrayan la necesidad de una mayor implicación del farmacéutico en el protocolo de normalización y seguimiento del tratamiento farmacoterapéutico del embarazo ectópico.

Palabras clave: embarazo ectópico, metotrexato, las interacciones medicamentosas

INTRODUÇÃO

A gravidez ectópica (GE) pode ser definida como implantação gestacional em local diferente da cavidade uterina. É estabelecido ser possível a identificação desta gestação em locais como a cavidade abdominal, ovários e trompas de falópio, sendo neste último a maior incidência dos casos ¹.

Estudos epidemiológicos demonstram prevalência de aproximadamente 1% de GE entre as gestantes nos Estados Unidos e em países Europeus. No entanto, achados estatísticos de países em desenvolvimento apontam para uma maior prevalência, sendo de até aproximadamente 3%, como encontrado na Nigéria. Sabe-se também que um diagnóstico tardio e a escolha de um tratamento inadequado para GE são apontados como as principais causas de morte materna no primeiro trimestre de gestação ^(2,3). No Brasil, a deficiência de estudos sobre este quadro clínico não permite identificação da real prevalência.

Entre os fatores de risco para gravidez ectópica são estabelecidos: tabagismo, uso de drogas ilícitas, idade, histórico de aborto espontâneo, infertilidade, fertilização in vitro e infecções pélvicas. Este último merece destaque devido a grande associação com infecções por *Chlamydia trachomatis* ⁴.

Frente ao exposto é importante destacar que pela ausência de estudos sobre a incidência de gravidez ectópica no Brasil e com o aumento de infecções por *Chlamydia trachomatis*, torna-se evidente a necessidade de uma maior orientação sobre esses fatores de risco para população feminina ⁵.

Mediante a utilização da ultrassonografia de alta resolução e dosagem do β -HCG é possível a detecção precoce da GE, fato que permite optar por aplicação de terapia mais conservadora. Entre as terapias conservadoras merece destaque o tratamento farmacoterapéutico com aplicação do quimioterápico antineoplásico metotrexato, pertencente à classe dos antimetabólicos ⁶.

A farmacoterapia com metotrexato (MTX) aplicada à gravidez ectópica possui seus primeiros relatos desde a década de 1960, em um relato de caso de gravidez abdominal. Apesar de o metotrexato apresentar elevada toxicidade, o mesmo já chegou a ser utilizado com doses por escolha arbitrária ⁷. Desde então, a busca por fatores de valor prognóstico e por uma forma segura do uso deste medicamento passou a ser frequente. Mediante as características farmacológicas desta substância, torna-se necessário o entendimento sobre adequação de dose, ciclos de utilização, incidência de reações adversas e interações medicamentosas prejudiciais em protocolos contendo este fármaco. As possibilidades de interações medicamentosas estão entre os pontos de grande relevância na avaliação farmacoterapêutica de pacientes em uso de metotrexato ⁸.

Ao longo dos últimos anos, modificações e variações nos protocolos farmacoterapêuticos com metotrexato foram observadas. Assim, são notórias as divergências de doses aplicadas, tanto em quantidade quanto em número de doses, sendo também descrita a utilização de diferentes vias de aplicação. Os relatos variam desde a aplicação do metotrexato direto na tuba uterina, até a aplicação por via intramuscular. O número de doses de MTX também varia de acordo com os protocolos descritos ⁹. Além disso, é sabido que a escolha do protocolo farmacoterapéutico pode estar associada à intensidade dos efeitos indesejáveis ¹⁰.

A dosagem de β -HCG no dia da primeira dose de MTX e em intervalos de 4 e 7 dias é reconhecida como marcador de efetividade do tratamento, independente da via de aplicação ou do número de doses utilizadas no tratamento ¹¹. Já em relação ao acompanhamento clínico dos pacientes, alguns apontam para necessidade de análise da função renal, hepática, condições hematológicas, além da observação de sinais ou sintomas de efeitos adversos que envolvam necessidade de intervenção profissional ¹².

Considerando a incidência da gravidez ectópica, sua associação à morbidade e mortalidade materna no primeiro trimestre de gestação, bem como a busca pela minimização de riscos aos pacientes, torna-se importante o monitoramento dos protocolos farmacoterapêuticos estabelecidos em instituições nacionais com um olhar multiprofissional visando à minimização de riscos as pacientes.

Com base neste racional, o presente trabalho teve como finalidade realizar, em um hospital maternidade, uma análise retrospectiva de todos os casos de gravidez ectópica cujo tratamento primário foi baseado na administração de metotrexato, comparando com os protocolos sugeridos em literatura científica internacional. Com os resultados, espera-se compreender como os pacientes atendidos pelo corpo clínico aberto de uma maternidade estão sendo conduzidos em comparação com protocolos já descritos. Em associação, isto poderá permitir o estabelecimento uma rotina institucional de prescrição e uso deste medicamento com acompanhamento do farmacéutico clínico, garantindo maior segurança e efetividade da farmacoterapia.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal compreendendo o período entre julho de 2011 a junho de 2013. Foram analisadas retrospectivamente todas as prescrições medicamentosas e laudos de exames laboratoriais de pacientes que fizeram uso de metotrexato como tratamento para gravidez ectópica durante internação em hospital maternidade de corpo clínico aberto e de serviço privado no município do Rio de Janeiro.

Os dados foram obtidos através de acesso direto as prescrições e resultados de exames em sistema informatizado de gestão em saúde (TASY – Philips), e em alguns casos foram coletadas informações no próprio prontuário físico.

O estudo possui autorização da Diretoria Institucional e foi conduzido seguindo as Boas Práticas Clínicas em estudos com seres humanos (Resolução 196/96; GCP/ICH, 1996; Documento das Américas, 2005). Conforme resolução 196/96 e com o desenho proposto para o estudo, não houve necessidade de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O projeto foi registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e aprovado com os seguintes números: Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE - 15757313.2.0000.5283) e parecer 361.882.

* Parâmetros Analisados

Para análise de compatibilidade com protocolos internacionais, foram utilizados como base os protocolos descritos em revisão atualizada sobre a terapia em questão ¹³.

1- Protocolos Internacionais

a) Intramuscular Dose Única

Intramuscular Dose Única	
Dia	Terapia
0	β -HCG, Contagem Celular, Fator Rh, Função Renal e Hepática Dose única intramuscular de metotrexato 50 mg/m ² de área de superfície corporal
4	β -HCG
7	β -HCG

* Sugerido segunda dose se β -HCG reduzir menos 15% do valor do dia 0 (zero) até 4 ou 7 dias.

b) Intramuscular Multidoses

Intramuscular Multidoses	
Dia	Terapia
	β-HCG, Contagem Celular, Fator Rh, Função Renal e Hepática
0	Intramuscular de metotrexato 1 mg/kg de peso corporal
1	Ácido Folinico Oral 0,1 mg/kg de peso corporal
2	Intramuscular de metotrexato 1 mg/kg de peso corporal
3	Ácido Folinico Oral 0,1 mg/kg de peso corporal
4	Intramuscular de metotrexato 1 mg/kg de peso corporal
5	Ácido Folinico Oral 0,1 mg/kg de peso corporal
6	Intramuscular de metotrexato 1 mg/kg de peso corporal
7	Ácido Folinico Oral 0,1 mg/kg de peso corporal
	β-HCG

* Avaliação clínica (ultrassonografia e β-HCG) semanal necessário repetir ciclo de metotrexato.

c) Intravenoso Multidoses

Intravenoso Multidoses	
Horas	Terapia
	β-HCG, Contagem Celular, Fator Rh, Função Renal e Hepática. Bicarbonato de Sódio para alcalinização da urina. Intravenoso metotrexato 100 mg em 5 min.
0	Intravenoso metotrexato 200 mg em 500 ml de Soro Fisiológico 0,9% por 12 horas.
42	Ácido Folinico Oral 15 mg
54	Ácido Folinico Oral 15 mg
66	Ácido Folinico Oral 15 mg
78	Ácido Folinico Oral 15 mg

* Avaliação clínica (ultrassonografia e β-HCG).

Para analisar a conformidade em prescrições contendo metotrexato, foram consideradas as possibilidades posológicas para este medicamento. Assim, os protocolos internacionais estabelecem que as doses (mg) aplicadas por via intramuscular devem ser calculadas por peso corpóreo (kg) ou por área de superfície corpórea (m²). Assim, uma prescrição em conformidade deve conter as seguintes informações: dose, peso e altura. Na ausência de um destes dois últimos a superfície corpórea em m² deve ser mencionada. Logo, as prescrições analisadas que não apresentavam uma destas descrições citadas foram consideradas não conformes.

2- Fatores preditivos de indicação e efetividade

Na análise de indicação adequada da terapia farmacológica com metotrexato, foi verificado se o nível sérico da fração β (beta) do hormônio gonadotrófico coriônico (β-HCG) foi solicitado no primeiro dia e se apresentavam níveis entre 3.000 e 5.000 UI/L, valores estes sugeridos como preditivo de sucesso¹⁴.

Em paralelo, para acompanhamento e análise da efetividade farmacoterapêutica foi avaliado se os níveis séricos de β-HCG foram dosados após 4 e/ou 7 dias do tratamento inicial, visando redução de no mínimo 15% relativo ao primeiro dia¹⁴.

3- Avaliação laboratorial de função hepática e renal

Para avaliação de possível restrição ao uso e identificação de danos causados pelo uso de metotrexato é sugestiva a análise laboratorial de função hepática e renal¹¹. Neste sentido, foi avaliado se as pacientes expostas à farmacoterapia com metotrexato foram submetidas à verificação laboratorial abaixo:

- Função renal:

* Creatinina e Uréia

- Função hepática:

* Transaminase Glutâmico Oxalacética (TGO) / Aspartato Aminotransferase (AST) e Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP) / Alanina Aminotransferase (ALT)

4- Interações medicamentosas em potencial

Para esta análise foram avaliadas as prescrições concomitantes em associação com metotrexato, 24 horas antes ou até 48 horas após a aplicação deste fármaco.

Além disso, frente ao exposto acima, foram consideradas como interações em potencial, as associações com anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores da bomba de prótons, penicilinas, sulfametoxazol e quinolonas.

RESULTADOS

Um total de 10 pacientes, com média de idade de 34,9 anos (28,3 – 38,1) internou para uso do metotrexato para gravidez ectópica. Em relação às vias de aplicação, ciclo e conformidade das prescrições, identificou-se que, em mais de 83% dos casos, o metotrexato foi aplicado por via intramuscular, no entanto, em todos os casos (100%) o mesmo foi utilizado em dose única (figura 1A). De maneira impactante observou-se que em nenhum dos casos a prescrição médica apresentava superfície corpórea ou informações que permitissem calcular a mesma, por tal motivo, 100% das prescrições foram consideradas não conformes. Curiosamente, constatou-se que em 60% dos casos os pacientes utilizaram doses idênticas de 50 miligramas, e em 40% dos casos houve variação de dose total (figura 1B).

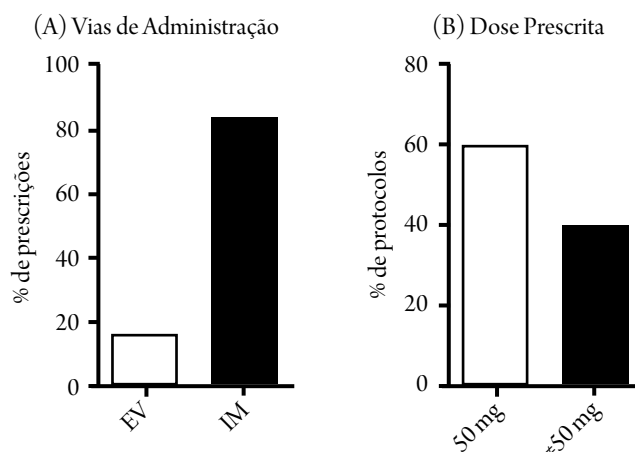


Figura 1: Análise das vias de aplicação e das doses utilizadas na terapia de metotrexato. (A) Entre as prescrições, 83% (preto) eram por via intramuscular e somente 17% (branco) eram por via intravenosa. (B) Entre os pacientes, 60% (branco) foram submetidos a protocolos com doses idênticas total de 50 mg e em 40% (preto) dos casos houve variação de dose total diferente de 50 mg.

A análise dos exames laboratoriais efetuados no período de internação para aplicação de metotrexato permitiu evidenciar que somente 60% dos pacientes possuíam avaliação do exame β-HCG (Quadro 1). Além disso, se considerado a necessidade de reavaliação entre 4 e 7 dias, foi identificado que somente para 30% das pacientes foi realizado análise para acompanhamento de efetividade durante período de internação.

Quadro 1: Análise dos níveis séricos de β-HCG como fator preditivo e avaliação de efetividade farmacoterapêutica.

	Não avaliado	Avaliado	Avaliado somente 1º dia	Repetido entre 4º e 7º dia
Percentual (%)	40	60	30	30

Em relação aos efeitos adversos identificou-se que 70% dos pacientes tiveram acompanhamento para avaliação de função renal e hepática durante o período de internação (figura 2A). Observou-se também que entre as pacientes para as quais foram realizados os exames, somente uma (15%) paciente apresentou alterações de enzimas hepáticas sem grande impacto clinicamente.

Além disso, ao analisar todos os medicamentos prescritos para este grupo de pacientes, conforme critérios presentes na metodologia, identificou-se que em 60% dos casos houve prescrição associada de medicamentos reconhecidos como capazes de justificar interações medicamentosas em potencial com metotrexato (figura 2B). Evidenciou-se ainda, que em todos estes casos os fármacos pertenciam à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

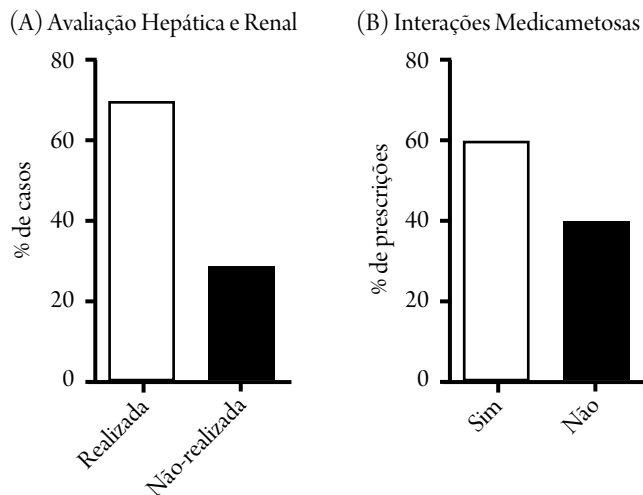


Figura 2: Análise do acompanhamento de efeitos adversos e interações medicamentosas. (A) Avaliação de função renal e hepática: entre os pacientes que receberam tratamento com metotrexato, 70% (branco) passaram por avaliação destes parâmetros e 30% (preto) dos casos não tiveram avaliação do perfil bioquímico citado. (B) Entre os mesmos pacientes, 60% (branco) receberam prescrições nas quais foram evidenciadas interações medicamentosas, e em 40% (preto) dos casos não foram identificadas prescrições contendo interações medicamentosas em potencial.

DISCUSSÃO

Neste estudo identificou-se que o perfil de idade das pacientes internadas para o uso de metotrexato é compatível com estudos internacionais que correlacionam idade e ocorrência da gravidez ectópica. A média de idade identificada neste estudo foi de 34,9 anos. De acordo com Nybo Andersen e colaboradores¹⁴, em mulheres da Dinamarca, com idade semelhante à média apresentada neste estudo, estima-se um aumento de mais de 100% do risco de incidência de gravidez ectópica se comparado com mulheres de 21 anos.

De forma positiva em todos os casos estudados, o tratamento escolhido foi o de dose única de metotrexato. Este fato pode ser considerado positivo de grande relevância e compatível com as descobertas internacionais, visto que já foi demonstrado que em comparação com protocolos nos quais se fazem multidoses, a efetividade da dose única é equivalente. Além disso, foi demonstrado que os protocolos com dose única apresentam menor incidência de efeitos adversos quando comparado aos protocolos com multidoses⁹.

Já em relação à conformidade nas prescrições, torna-se preocupante a evidência de que nenhuma das prescrições apresentou condição do profissional farmacêutico avaliar adequação entre dose prescrita e superfície corpórea do paciente. Este achado revela a grande necessidade de entendimento dos profissionais médicos para a importância da presença de maior número de informações nas prescrições, visando

permitir participação multiprofissional no cuidado do paciente em uso de metotrexato. Sabendo ainda que no hospital em que foi desenvolvido o estudo, as prescrições acontecem de forma eletrônica, fica evidente a necessidade de busca por processo eletrônico que garanta o cumprimento de obrigatoriedade para apresentação destas informações nas prescrições. Também de forma curiosa, 60% das pacientes receberam a mesma dose total de 50mg. Isto somente poderia ser verdade se estas pacientes apresentassem mesma superfície corpórea, ou no mínimo a mesma massa. Logo, este achado permite a especulação de que esta dose total exata de 50 miligramas escolhida para estas pacientes, possa ter sido escolhida mediante a dose exata que contém na formulação industrial, que é exatamente em frasco-ampola com 50 miligramas. Estas não conformidades sugerem não adequação de dose por superfície corpórea, deixando evidente a necessidade de maior participação do farmacêutico na avaliação destas prescrições.

Sabe-se que a dosagem de β -HCG possui grande valor preditivo, pois sua análise antes do tratamento pode trazer informações importantes sobre a chance de sucesso na farmacoterapia com metotrexato, sendo sugestivo o tratamento se os níveis de β -HCG estiverem abaixo de 3000 UI/L. Além disso, uma redução de no mínimo 15% em até 4 dias sugere fortemente efetividade terapêutica⁹. Sendo assim, ao observar-se que neste estudo em somente 60% dos casos foi identificada análise no primeiro dia, e que apenas 30% analisaram novamente em até 4 dias, é possível a especulação sobre a ausência desta informação junto à equipe médica. Ou talvez seja possível que em alguns casos a paciente não tenha permanecido internada pelo mínimo de 4 dias, uma vez que os estudos não estabelecem como obrigatoriedade este período mínimo de internação.

Levando em consideração que o histórico de lesões hepáticas ou renais é fator limitante para exposição ao metotrexato, e que este fármaco também pode ser responsável por danos nestes tecidos, mesmo em paciente sem histórico, é discutido por alguns autores, e sugerido em trabalhos mais atuais, a necessidade de avaliação de função renal e hepática em pacientes antes e após exposição ao metotrexato^{13,15}. Sendo assim, a análise dos achados permitiu identificar que em 70% dos casos das pacientes tratados com metotrexato a função renal e hepática foi avaliada. Neste contexto, identificou-se que somente em 1 (um) caso foi observado alteração nos níveis de enzima hepática, no entanto sem grandes repercussões clínicas para paciente. A discussão sobre a incidência destes efeitos adversos em tratamento de gravidez ectópica por outros estudos é rara. Sendo assim, sugere-se a necessidade de estudos para avaliação da real incidência de efeitos adversos.

Em relação a interações medicamentosas neste estudo, os achados revelam que 60% dos pacientes avaliados receberam prescrições com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) o que representa uma interação medicamentosa em potencial. O real valor clínico destas interações é questionável, pois alguns trabalhos relatam segurança para alguns fármacos presentes na classe AINEs, e que esta segurança ou risco pode variar de acordo com condições pré-existentes ou doses do metotrexato¹⁶. Mediante esta dúvida sobre o real risco, alguns trabalhos sugerem necessidade de cautela e investigação sobre os riscos que incluem a possibilidade de trombocitopenia, lesões gastrointestinais, diminuição da função renal e lesão hepática^{17,18} em pacientes que fazem este uso concomitante.

Buscando explicar os mecanismos envolvidos nestas interações, algumas teorias e trabalhos com experimentação animal discutem a possibilidade da ocorrência de competição por ligação e deslocamento do metotrexato de sua ligação a proteínas plasmáticas, redução da eliminação de metotrexato em virtude da redução do fluxo sanguíneo no tecido renal causado pelos AINEs, e com maior evidência, a competição por transportadores responsáveis pela secreção tubular renal^{19,20}.

No entanto, ainda que alguns trabalhos discutam a relevância das interações entre o metotrexato e os AINEs, a maioria destas foi descrita em pacientes usando metotrexato para tratamento da artrite reumatóide. A ausência de trabalhos que avaliem o impacto destas interações em pacientes usando as doses e frequências aplicadas à pacientes com gravidez ectópica torna-se um fator limitante para estabelecer segurança

e riscos neste perfil de pacientes. Neste trabalho observou-se que somente uma paciente apresentou alterações de enzimas hepáticas após esta associação, o que não pode ser descartado como um impacto clínico do próprio tratamento.

Ainda que tenha sido verificado elevado percentual de pacientes recebendo metotrexato em associação com AINEs, é positivo observar que em nenhuma paciente, outras associações consideradas de maior impacto clínico foram identificadas. Neste sentido, ainda que não observado neste trabalho, é de suma importância que a equipe esteja atenta para possibilidade de interação com fármacos inibidores da bomba de prótons potássio – ATPase (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol). Este cuidado necessário é estabelecido mediante as evidências clínicas de que a presença destes em associação pode retardar a eliminação do metotrexato de forma significativa²¹. No entanto, os estudos que estabelecem o risco desta interação foram realizados em pacientes expostos a doses mais elevadas e para tratamento oncológico, e em protocolos diferentes dos adotados no quadro clínico em discussão neste estudo²².

Em relação às limitações deste estudo, é evidente que o tipo de estudo adotado, transversal, associado ao pequeno número de casos estudados, permite baixa relação de causalidade e nível de evidências. Além disto, alguns pontos específicos merecem destaque pela possibilidade de correlação a limitações do estudo. O baixo índice de avaliação de β -HCG até o quarto dia como valor preditivo de sucesso da farmacoterapia pode estar associado ao fator limitante do estudo, no qual somente foram avaliados os resultados das pacientes que permaneceram internadas, não havendo acompanhamento ambulatorial após procedimento. Em paralelo, na comparação com o total de casos do estudo, o número ainda mais reduzido de pacientes com interações medicamentosas em potencial, torna-se limitante para maiores especulações sobre a associação entre a interação medicamentosa com AINES e alterações de enzimas hepáticas, identificado em um dos casos. Ainda em associação ao perfil do estudo epidemiológico, não é possível discutir sobre outras reações adversas, nem por notificações voluntárias e muito menos por busca ativa.

Os achados apresentados no estudo, bem como as considerações sobre as limitações do mesmo, poderão servir para uma discussão sobre a inserção do profissional farmacêutico no desenvolvimento, padronização e gerenciamento de protocolo clínico para farmacoterapia aplicada a gestantes com gravidez ectópica.

Frente ao racional acima, já é bem estabelecido que a participação do farmacêutico traz relevantes contribuições para segurança e qualidade da farmacoterapia em diferentes situações clínicas. Recentes trabalhos demonstram a participação efetiva do farmacêutico em protocolos clínicos multidisciplinares. Neste sentido, foi demonstrado recentemente que a participação do profissional farmacêutico pode colaborar para adequado planejamento e gerenciamento de protocolos e diretrizes institucionais, além de processos de educação continuada de outros profissionais. Esta participação envolve a atividade em diferentes perfis clínicos de pacientes, incluindo protocolos de tromboembolismo venoso, insuficiência cardíaca e sedação, sendo este último para pacientes críticos. Além disto, mediante a ausência de estudos voltados para assistência farmacêutica em pacientes com tratamento para gravidez ectópica, faz-se necessário maior acompanhamento e realização de trabalhos para investigar e gerenciar os riscos desta farmacoterapia nesta população^{23,24,25}.

CONCLUSÃO

Os resultados permitem apontar que mesmo em atendimento por corpo clínico aberto, os protocolos em dose única e por via intramuscular foram adotados conforme tendência internacional. No entanto, é muito preocupante o achado de que para considerável percentual das pacientes, é duvidosa a adequação de dose ajustada por peso ou superfície corpórea.

Além disto, ainda que mediante um desenho experimental de menor nível de evidência, é de considerável importância a identificação

de associação de medicamentos com interações medicamentosas em potencial. Mesmo sem ter apresentado relevante dano clínico, faz-se necessário um estudo com maior número de paciente e com desenho experimental que permita definir riscos frente às doses utilizadas no tratamento para gravidez ectópica.

Em conjunto, estes achados reforçam a necessidade de maior participação do profissional farmacêutico no estabelecimento e gestão de protocolo farmacoterapêutico para o monitoramento clínico em questão.

REFERÊNCIAS

1. Shaw, J.L.V., Dey, S.K., Critchley, H.O.D., et al. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Human Reproduction Update* 2010; 16 (4): 432–444.
2. Berg C.J., Chang J., Callaghan W.M., et al. Pregnancy related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):289-96.
3. Akaba G.O., Agida T.E., Onafowokan O. Ectopic pregnancy in Nigeria's federal capital territory: a six year review. *Niger J Med.* 2012; 21(2): 241-245.
4. Bouyer J., Coste J., Shojaei T., et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 1;157(3):185-94.
5. Machado M.S., Costa e Silva B.F., Gomes I.L., et al. Prevalence of cervical Chlamydia trachomatis infection in sexually active adolescents from Salvador, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2012, 16(2): 188-191.
6. Stika C.S. Methotrexate: the pharmacology behind medical treatment for ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012; 55 (2): 433-439.
7. St Clair Jt J.R., Wheeler D.A., Fish S.A. Methotrexate in abdominal pregnancy. *JAMA.* 1969; 208 (3):529-31.
8. Fernandez H., De Ziegler D., Bourget P., et al. The place of methotrexate in the management of interstitial pregnancy. *Hum Reprod.* 1991; 6(2): 302 – 309.
9. Skubisz M., Dutton P., Duncan W.C., et al. Using a decline in serum hCG between days 0–4 to predict ectopic pregnancy treatment success after single-dose methotrexate: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2013, 13:30.
10. Guvendag Guven E.S., Dilbaz S., Dilbaz B., et al. Comparison of single and multiple dose methotrexate therapy for unruptured tubal ectopic pregnancy: a prospective randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89(7): 889-895.
11. Nguyen Q., Kapitz M., Downes K., et al. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202 (6): 630.e1-5.
12. Lipscomb G.H. Medical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2012; 55(2): 424-432.
13. Moawad N.S., Mahajan S.T., Moniz M.H., et al. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202(1): 15-29.

14. Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P., et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 2000; 320 (7251): 1708-1712.
15. Van Mello N.M., Mol F., Adriaanse A.H., et al. The METEX study: methotrexate versus expectant management in women with ectopic pregnancy: a randomised controlled trial. *BMC Womens Health*. 2008; 8:10.
16. Colebatch A.N., Marks J.L., Edwards C.J. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 9 (11): CD008872.
17. Bourré-Tessier J., Haraoui B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2010; 37(7): 1416-1421.
18. Katchamart W., Bourré-Tessier J., Donka T., et al. Canadian Recommendations for Use of Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2010; 37 (7): 1422 – 1430.
19. Frenia M.L., Long K.S. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother*. 1992; 26(2): 234 - 237.
20. Maeda A., Tsuruoka S., Kanai Y., et al. Evaluation of the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate using human organic anion transporter 3-transfected cells. *Eur J Pharmacol*. 2008; 596 (1-3):166 - 172.
21. Santucci R., Levêque D., Lescoute A., et al. Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton pump inhibitors. *Anticancer Res*. 2010; 30(9): 3807-3810.
22. Suzuki K., Doki K., Homma M., et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67(1): 44-49.
23. Dobesh P.P., Trujillo T.C., Finks S.W. Role of the pharmacist in achieving performance measures to improve the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Pharmacotherapy*. 2013; 33(6): 650-664.
24. Martinez A.S., Saef J., Paszczuk A., et al. Implementation of a pharmacist-managed heart failure medication titration clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2013; 70 (12):1070-1076.
25. Hahn L., Beall J., Turner R.S., et al. Pharmacist-developed sedation protocol and impact on ventilator days. *J Pharm Pract*. 2013; 26 (4): 406-408.