

METOTREXATO DE USO ORAL

O metotrexato de uso oral é considerado um medicamento potencialmente perigoso ou de alto risco. Saiba quais são os erros de medicação mais comuns, bem como os riscos associados e as práticas seguras para preveni-los.

O metotrexato é utilizado para tratamento de vários tipos de câncer, principalmente por via parenteral, devido à sua ação antimetabólica que promove a inibição da replicação celular. Possui, ainda, propriedades imunossupressoras, sendo indicado para o tratamento e controle de algumas doenças reumatológicas graves, como artrite reumatoide e psoríase não responsivas ao tratamento de primeira linha, geralmente por via intramuscular ou oral^{1,2}.

No tratamento de doenças reumatológicas, a administração pode ser feita por via oral, com doses variando entre 7,5 e 30 mg². Nesses casos, o medicamento é geralmente utilizado em esquemas de administração semanal. Embora mais conveniente, esse esquema de administração é pouco usual na prática clínica e requer conhecimento específico dos profissionais de saúde envolvidos, além de participação ativa do paciente, o que nem sempre ocorre. Por esse motivo, erros de prescrição, dispensação e administração envolvendo doses diárias inadequadas de metotrexato oral têm sido relatados em todo o mundo, resul-

tando muitas vezes em danos graves, inclusive com desfechos fatais³⁻⁶.

Para ilustrar a magnitude desse problema, um estudo sobre os relatos de eventos adversos notificados à *Food and Drug Administration (FDA)*, entre 1997 e 2001, identificou 106 casos de erros de medicação associados ao metotrexato que geraram danos graves (45% dos casos) e mortes (24%). Os erros mais frequentes se referiam a equívocos no esquema posológico semanal (30%) e atingiram, na maioria, pacientes em tratamento para artrite reumatoide (42%)⁷. No Reino Unido, a *National Patient Safety Agency (NPSA)* recebeu, entre 1993 e 2002, 137 relatos de incidentes envolvendo o metotrexato oral, sendo que, destes, 19% resultaram em danos graves e outros 18% em morte⁸.

O tratamento com metotrexato oral pode ser efetivo e seguro quando prescrito e administrado nas doses e frequências adequadas e monitorado de forma correta⁹. Entretanto, erros na frequência de sua administração podem ocasionar sobredosagem e o

aparecimento de sinais de toxicidade. Intoxicações envolvendo o metotrexato se caracterizam geralmente por falta de ar, tosse seca persistente, vômito ou diarreia¹⁰. Em casos mais graves, também são observadas insuficiência renal, pancitopenia, estomatite grave, sepse, lesão pulmonar aguda e insuficiência respiratória, que podem levar ao óbito¹¹. Os riscos de toxicidade aumentam em pacientes idosos ou com insuficiência renal⁴.

Dentro desse contexto, o metotrexato de uso oral é considerado medicamento potencialmente perigoso ou de alto risco e ações para prevenção e redução dos erros de medicação devem ser adotadas em todo o processo de sua utilização, especialmente na prescrição, dispensação e administração deste medicamento.

Os quadros a seguir apresentam erros de medicação envolvendo o metotrexato oral, bem como os riscos associados e as práticas seguras para preveni-los.

RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA USO SEGURO DE METOTREXATO ORAL

- Incluir o metotrexato em listas de medicamentos potencialmente perigosos e divulgá-las na instituição^{4,12}.
- Desenvolver e utilizar protocolos para uso seguro de metotrexato de uso oral^{6,12}.
- Desenvolver programa de treinamento para profissionais de saúde sobre a prescrição, dispensação e administração de metotrexato oral¹².
- Divulgar informações sobre a prescrição, dispensação e administração de metotrexato oral em instituições de saúde, por meio de boletins, informativos e outras publicações¹².
- Alertar os profissionais de saúde e os pacientes sobre os riscos graves da sobredose de metotrexato, especialmente em pacientes idosos e/ou com insuficiência renal^{4,12}.
- Compartilhar experiências de erros, ou quase erros, envolvendo o metotrexato oral, de forma a permitir o treinamento dos profissionais de saúde¹².
- Adotar sistemas eletrônicos de prescrição e automatizados de dispensação¹².
- Realizar checagem independente (duplo check) na dispensação e administração de metotrexato de uso oral.
- Verificar se o medicamento certo, na dose, concentração e posologia certas, está sendo administrado para o paciente certo.
- Orientar o paciente no momento da dispensação utilizando-se de folhetos e calendários com linguagem clara e acessível.
- Desenvolver Análise de Modo e Efeito de Falha (FMEA) para identificar os pontos vulneráveis dos processos de trabalho e implantar estratégias para prevenção de erros envolvendo metotrexato oral.

TIPO DE ERRO	EXEMPLO DE ERRO DE MEDICAÇÃO ENVOLVENDO METOTREXATO ORAL	CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA E RISCOS ASSOCIADOS	PRÁTICAS SEGURAS RECOMENDADAS
Erros de prescrição	Médico prescreveu, para um paciente de 79 anos, 15 mg de metotrexato oral por dia em vez de semanalmente. O paciente recebeu nove doses erradas e faleceu ^{4,13} .	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrição inadequada quanto à frequência de uso de metotrexato oral. 	<ul style="list-style-type: none"> • A prescrição de metotrexato deve ser feita por extenso e sem abreviaturas. Quando a via de administração for oral e a frequência semanal, combinar com o paciente o dia da semana mais conveniente para tomar o medicamento, de acordo com seus hábitos ou prescrições prévias à internação hospitalar^{6,12}. • Somente prescrever metotrexato em frequência diferente da semanal quando a indicação terapêutica e perfil de monitoramento clínico estiverem bem estabelecidos. • O prescritor deve incluir a indicação clínica na prescrição de metotrexato para que os erros de dose e frequência de administração possam ser mais facilmente detectados no momento da dispensação e administração do medicamento^{4,6,13}. • Desenvolver alertas em sistemas de prescrição e dispensação eletrônica que ressaltem a importância de revisão de indicação, dose e frequência quando o metotrexato for prescrito e dispensado^{4,6,13,14}. • O farmacêutico deve confirmar a posologia da prescrição com o médico toda vez que for identificada frequência de metotrexato diversa da semanal^{6,13}. • Adotar rotinas de revisão farmacêutica de prescrições e conciliação medicamentosa^{6,14}. • Treinar os funcionários de farmácia para que sejam capazes de detectar erros de prescrição, envolvendo metotrexato, e informar para o farmacêutico responsável.
	Um paciente em tratamento ambulatorial com 7,5 mg de metotrexato uma vez por semana foi internado em uma unidade de saúde onde o manejo deste medicamento não fazia parte da rotina usual. O paciente recebeu 7,5 mg diariamente conforme prescrição, e, como o erro não foi detectado, veio a falecer após alguns dias.	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de conhecimento sobre a posologia adequada do metotrexato de uso oral. 	

TIPO DE ERRO	EXEMPLO DE ERRO DE MEDICAÇÃO ENVOLVENDO METOTREXATO ORAL	CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA E RISCOS ASSOCIADOS	PRÁTICAS SEGURAS RECOMENDADAS
<p>Erros de dispensação em farmácia ambulatorial</p>	<p>Um farmacêutico atendeu uma prescrição de difícil leitura que ordenava um comprimido de 10 mg de metotrexato a ser tomado uma vez por semana. No entanto, com pressa, ele dispensou e orientou o uso de um comprimido de 10 mg de metotrexato uma vez ao dia, para uso diário. O paciente, que já estava acostumado com seu tratamento e conhecia a forma de uso semanal do medicamento, percebeu o erro e comunicou ao farmacêutico que corrigiu a dispensação¹⁵.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrição ilegível. • Pressa no atendimento e sobrecarga de trabalho. • Desconhecimento da posologia semanal de metotrexato de uso oral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrever de forma legível ou adotar formulários padronizados ou sistemas eletrônicos para prescrição¹². • Nos casos de ilegibilidade ou dúvidas, o farmacêutico deve fazer contato com o médico para confirmar a prescrição¹⁵. • Preferencialmente, estabelecer a apresentação de 2,5 mg de metotrexato como padrão para dispensação, para evitar erros. Se estiver disponível mais de uma apresentação, separar fisicamente os locais de armazenamento e destacar a diferença entre eles com etiquetas^{5,12}.
	<p>Mulher de 56 anos com artrite reumatoide estava tomando 3 comprimidos de metotrexato de 2,5 mg semanalmente (dose total 7,5 mg). Após alguns meses, o médico aumentou a dose de metotrexato para 10 mg por semana (4 comprimidos de 2,5 mg). No entanto, o farmacêutico dispensou comprimidos de 10 mg sem a devida orientação. A paciente tomou 4 comprimidos de 10 mg semanalmente (dose total 40 mg) e apresentou alterações nos exames de sangue. O médico então reduziu a dose para 7,5 mg presumindo que a paciente estivesse tomando a dose semanal de 10 mg. Quando a paciente foi à farmácia com a nova prescrição, percebeu o equívoco da última dispensação e alertou seu médico que suspendeu temporariamente o tratamento com metotrexato¹⁶.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Confusão entre comprimidos de metotrexato de diferentes concentrações. • Falta de orientação farmacêutica no momento da dispensação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Desenvolver protocolos de revisão de prescrições e checagem independentes (duplo check) no momento da dispensação de metotrexato⁶. • Dispensar o medicamento de acordo com a apresentação prescrita sempre que possível; caso seja dispensado o comprimido de concentração diferente, alertar o prescritor e orientar o paciente de forma verbal e por escrito. • Estabelecer um sistema de triagem e encaminhamento que garanta que o paciente, usuário de metotrexato, receba as devidas orientações farmacêuticas (primeira dispensação e dispensações subsequentes)^{4,6}. • Afixar etiquetas na embalagem do medicamento destacando a concentração, posologia, dia da semana selecionado para administração e o risco de sobredose⁶.
	<p>Paciente com vasculite recebeu uma prescrição de metotrexato para uso uma vez por semana. Apesar de a prescrição apresentar instruções corretas para uso, o paciente tomou metotrexato diariamente durante duas semanas. O paciente foi admitido na emergência e tratado da intoxicação por metotrexato. Ele se recuperou gradualmente e recebeu alta⁶.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interpretação errada da prescrição pelo paciente. • Falta de orientação médica e farmacêutica adequada sobre a forma de uso do metotrexato oral. 	<ul style="list-style-type: none"> • Distribuir folhetos explicativos com orientações claras sobre a posologia adequada de metotrexato e os dias da semana que ele deverá ser utilizado^{4,12-14}. • Distribuir calendários e encorajar o paciente a identificar nele os dias em que utilizou metotrexato e fez exames para seu monitoramento^{6,14}. • Orientar o paciente no momento da dispensação, de forma verbal e por escrito, sobre a concentração do comprimido dispensado e a correta posologia e solicitar que o mesmo repita a orientação para verificação do seu grau de entendimento^{6,12-14}. • Explicar ao paciente que a administração de doses extras de metotrexato é perigosa e que este não pode ser utilizado “se necessário” para o controle de sintomas^{12,13}.

TIPO DE ERRO	EXEMPLO DE ERRO DE MEDICAÇÃO ENVOLVENDO METOTREXATO ORAL	CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA E RISCOS ASSOCIADOS	PRÁTICAS SEGURAS RECOMENDADAS
<p>Erros de dispensação e administração em ambiente hospitalar</p>	<p>Um paciente hospitalizado recebeu uma prescrição de 3 comprimidos de metotrexato de 2,5 mg por semana, em dias alternados. No entanto, foram dispensados e administrados 3 comprimidos de metotrexato por dia em cada um dos dias alternados. Como consequência, o paciente desenvolveu aplasia medular grave⁴.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dispensação e administração em desacordo com a prescrição. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estabelecer esquemas posológicos simplificados e claros para o metotrexato oral, de preferência em frequência semanal. • Adotar rotina de revisão farmacêutica de prescrições de metotrexato oral⁶. • Nas prescrições manuais, destacar o metotrexato de uso oral (sugestões: carimbos, etiquetas, cores). • Destacar por meio de etiqueta de alerta na embalagem do metotrexato oral a sua dose e frequência prescrita¹². • Afixar etiquetas nas doses unitárias de metotrexato oral que destaquem seu perfil citotóxico e o risco de sobredose¹². • Dúvidas relacionadas à posologia e à dose devem sempre ser confirmadas com o farmacêutico ou médico responsável, antes da administração do metotrexato, principalmente quando a frequência de administração for diferente do uso semanal¹². • Em instituições hospitalares, o comprimido de metotrexato deve ser dispensado somente no dia da semana previsto para a administração¹².
	<p>Durante a internação hospitalar de um paciente, foi iniciado tratamento com metotrexato oral, sendo prescrito “metotrexato 2,5 mg vo/8h, um dia por semana”. Uma enfermeira iniciou o tratamento na segunda-feira. Na terça-feira, outra enfermeira administrou novamente a dose prescrita de 2,5 mg dispensada erroneamente pela farmácia¹⁷.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de dupla checagem dos processos de dispensação e administração. 	

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Sweetman S editor. Martindale: the complete drug reference. Londres: Pharmaceutical Press. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado. 2012. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br/ez54.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=comphome>>. Acesso em: 28 set 2012.
- 2 Passos LFS. Agentes modificadores de curso de doenças inflamatórias e autoimunes. In: Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 4 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan, 2010. p. 437-50.
- 3 Cohen MR. Medication errors. 2nd. ed. Washington: American Pharmacists Association; 2007, 680p.
- 4 Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Alerta especial ISMP Espanha: errores asociados al uso de metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide. Salamanca: ISMP España, 2003.
- 5 Irish Medication Safety Network. Safety alert: oral methotrexate. Irlanda: IMSN, 2010. Disponível em: <<http://www.imsn.ie/IMSN%20Methotrexate%20Safety%20Alert%20.pdf>>. Acesso em: 28 set 2012.
- 6 Institute for Safe Medication Practices Canada. Incidents of inadvertent daily administration of methotrexate. ISMP Canada Safety Bulletin. 2008 abr; 8(2).
- 7 Moore TJ, Walsh CS, Cohen MR. Reported errors associated with methotrexate. Am J Health Syst Pharm. 2004 jul; 61(13):1380-4.
- 8 National Patient Safety Agency. Reducing the harm caused by oral methotrexate. Patient Safety Alert. 2004 jul; (3).
- 9 New South Wales Government. Department of Health. Methotrexate: safe use of oral methotrexate. Sidney; 2011. 6 p. Disponível em: <<http://www0.health.nsw.gov.au/policies/pd/2005/pdf/PD2005624.pdf>>. Acesso em: 28 set 2012.
- 10 National Patient Safety Agency. Improving compliance with oral methotrexate guidelines. Patient Safety Alert. 2006 jun; (13).
- 11 Hutchison TA, Shahan DR. DRUGDEX® System. Electronic version, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado. 2012. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br/ez54.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=comphome>>. Acesso em: 28 set 2012.
- 12 Victorian Therapeutics Advisory Group. Guideline for the use of oral methotrexate in hospitals. 2004. Disponível em: <<http://www.victag.org.au/?pvdocument=guideline-for-the-use-of-oral-methotrexate-in-hospitals>>. Acesso em: 08 out 2012.
- 13 Institute for Safe Medication Practice. Methotrexate overdose due to inadvertent administration daily instead of weekly. ISMP Medication Safety Alert. 2002 dez.
- 14 National Patient Safety Agency. Towards the safer use of oral methotrexate. 2004. Disponível em: <<http://www.npsa.nhs.uk/nrls/alerts-and-directives/alerts/oral-methotrexate/>>. Acesso em: 08 out 2012.
- 15 Wharton AE. Oh no! Not another medication error! Drug Topics. 2004 nov. Disponível em <http://drugtopics.modernmedicine.com/drugtopics/article/articleDetail.jsp?id=133835>. Acessado em 10 out 12.
- 16 Schott JM, Rigby SP, McNally JD, Keat A, Higgins CS. Oral methotrexate: the hazard of different tablet strengths [Letter]. Rheumatol. 1999 abr; 38(4):370-82.
- 17 - Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. Boletín ISMP España. 2007 mar; (17). Disponível em <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Bolet%3ADn%2024%20ISMP.pdf>. Acessado em 10 out 12.