

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

DHIEGO GONÇALVES DE LIMA NEGREIROS
JOSE CARLOS FIGUEIREDO FILHO
KALLYNE PRISCYLA SILVA DE MELO

METOTREXATO NA SAÚDE DA MULHER

RECIFE/2023

DHIEGO GONÇALVES DE LIMA NEGREIROS

JOSE CARLOS FIGUEIREDO FILHO

KALLYNE PRISCYLA SILVA DE MELO

METOTREXATO NA SAÚDE DA MULHER

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA,
como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador (a): Prof. Dr. Wesley Felix de Oliveira

RECIFE/2023

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

N385m Negreiros, Dhiego Gonçalves de Lima.
Metotrexato na saúde da mulher / Dhiego Gonçalves de Lima Negreiros;
Jose Carlos Figueiredo Filho; Kallyne Priscyla Silva de Melo. - Recife: O
Autor, 2023.

22 p.

Orientador(a): Dr. Wesley Felix de Oliveira.

Trabalho de Conclusão de curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Farmácia, 2023.

Inclui Referências.

1. Metotrexato. 2. Saúde da mulher. 3. Gestação ectópica. 4.
Doenças autoimunes. 5. Câncer de mama. I. Figueiredo Filho, Jose
Carlos. II. Melo, Kallyne Priscyla Silva de. III. Centro Universitário
Brasileiro - UNIBRA. IV. Título.

CDU: 615

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus primeiramente pela saúde e oportunidade dada para começar essa caminhada acadêmica, a minha família que esteve sempre ao meu lado em momentos difíceis, em especial minha esposa Emmanuele e ao meu filho Dhiego pela compreensão e apoio durante todo o percurso, aos meus amigos Elvis do Monte, Luana Gomes e Rosicleide Sales que sempre me motivaram e são referências tanto no profissional e pessoal para mim, a professora Ligia Batista que me orientou durante a formação e que tenho como uma amiga, ao meu amigo farmacêutico Ederson Arruda por todo o conhecimento passado e oportunidade dada para iniciar minha carreira na área tão sonhada, ao professor e orientador Wesley Felix pela paciência, sabedoria e disponibilidade em sempre querer ajudar, aos meus companheiros de trabalho Amanda Juliano, Severino Ramos e D. Henrique pelo suporte durante o momento crucial da minha formação. Por fim, e não menos importantes a todos os meus companheiros e amigos que começaram tudo isso comigo em 2018, Leonardo Martins, Maria Deud, José Carlos, Erica Galvão e Roberta Maciel, a todos citados um eterno agradecimento, vocês são os melhores.

Dhiego Negreiros.

Agradeço por ter saúde para iniciar essa jornada, a minha família pelo apoio, onde sempre incentivou meus objetivos e estudos minha mãe Dayse, meu pai José Carlos (In memoriam), esposa Wilka, avô Carlinhos, minhas irmãs Janayna, Jaynara e Janyne, tia Danielle, meus amigos que sempre estão ao meu lado Raoni Xavier, Pedro Henrique e Kelly Porto, referências no profissional e pessoal e amigos que incentivaram meu início e continuidade nessa jornada André Querino, Douglas Tavares, Laíse Santos, Pietra Beltrão que sempre teve disponibilidade para ajudar e orientar. E os amigos que formei nessa caminhada, Leonardo Martins, Anita Bambirra, Dhiego Negreiros, Maria Deud, Roberta Maciel, muito grato pelo apoio.

José Carlos.

"Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é, senão, uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota."

-Madre Teresa de Calcuta

RESUMO

O Metotrexato é um antifolato que devido às suas características farmacológicas pode ser usado em diversos casos como doenças autoimunes, neoplasias e gestação ectópica. Sendo assim, este fármaco tem se tornado um forte aliado no tratamento de patologias que têm uma prevalência entre o sexo feminino e o qual é oferecido pela política nacional de atenção integral à saúde da mulher. Assim, este trabalho tem como objetivo demonstrar a importância do metotrexato na saúde da mulher no tratamento de artrite reumatoide, câncer de mama e gestação ectópica, bem como analisar seus benefícios e possíveis efeitos colaterais. Para a realização do trabalho foi utilizado como pesquisa na base de dados *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Google acadêmico, PubMed, Ministério da Saúde do Brasil, Instituto Nacional do Câncer (INCA) utilizando os descritores: metotrexato, política e saúde da mulher, gestação ectópica, doenças autoimunes e câncer de mama. Os resultados demonstraram que o Metotrexato é uma medicação eficaz e segura no tratamento de patologias supracitadas que acometem as mulheres, tanto no uso isolado ou concomitantemente com outro fármaco, sendo a segunda opção demonstrando uma taxa de sucesso maior se comparada com a primeira. Porém mesmo com uma segurança satisfatória o medicamento requer um acompanhamento durante a administração para evitar possíveis efeitos colaterais.

Palavras-chave: Metotrexato; Saúde da mulher; Gestação ectópica; Doenças autoimunes; Câncer de mama.

ABSTRACT

Methotrexate is an antifolate that, due to its pharmacological characteristics, can be used in various cases such as autoimmune diseases, neoplasms, and ectopic pregnancy. Therefore, this drug has become a strong ally in the treatment of pathologies that have a higher prevalence among females and is offered by the national policy for comprehensive women's health care. Thus, this study aims to demonstrate the importance of Methotrexate in women's health in the treatment of rheumatoid arthritis, breast cancer, and ectopic pregnancy, as well as to analyze its benefits and possible side effects. To carry out the study, the following sources were used for research: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar, PubMed, Brazilian Ministry of Health and National Cancer Institute (INCA), using the descriptors: methotrexate, policy and women's health, ectopic pregnancy, autoimmune diseases, and breast cancer. The results demonstrated that Methotrexate is an effective and safe medication for the aforementioned pathologies that affect women, both when used alone or in combination with another drug, with the latter option showing a higher success rate compared to the former. However, despite its satisfactory safety profile, the medication requires monitoring during administration to avoid possible side effects.

Keywords: Methotrexate; Women's health; Ectopic pregnancy; Autoimmune diseases; Breast cancer.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Diferenças estruturais entre o metotrexato e o ácido fólico 16
- Figura 2** - Perda do controle da divisão celular 23
- Figura 3** - Deformação pescoço de cisne provocada por artrite reumatoide 27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA - adenosina desaminase

ATIC - Ribonucleotídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamida transformilase

AICAR - Ribonucleotídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamida

AR - Artrite reumatoide

β-hCG - Gonadotrofina coriônica humana

DD - Dose dupla

DHFR - Dihidrofolato redutase

DHF - Dihidrofolato

DIU - Dispositivo intrauterino

DIP - Doença inflamatória pélvica

DU - Dose única

FAICAR - Formil-AICAR

GE - Gestação ectópica

THF - Tetrahydrofolato

PCR - Proteínas reguladoras do complemento

MMCD - Medicamento modificador do curso da doença

MTX - Metotrexato

PNAISM - Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos específicos	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1 Saúde da mulher atualmente.....	14
3.2 História do metotrexato.....	15
3.3 Metotrexato na saúde da mulher.....	17
3.3.1 Metotrexato e câncer de mama	17
3.3.2 Doenças autoimunes e metotrexato.....	18
3.3.3 Gravidez ectópica e metotrexato.....	19
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	22
5 RESULTADO E DISCUSSÃO	23
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
7 REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, a saúde da mulher por muito tempo foi motivo de descontentamento entre o movimento feminista que almejava ser cuidada de uma forma integral (SOUTO; MOREIRA, 2021), esse desejo tomou força e forma no período de 1980, a partir da busca pela elaboração de uma política de saúde voltada para a mulher, após um tempo, em 1983 o ministério da saúde atendeu o movimento criando a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher (PNAISM) (SOUTO; MOREIRA, 2021). Assim, a PNAISM teve o objetivo de promover e levar o cuidado e prevenção de possíveis patologias e violência à mulher, de forma igual a todas as classes e fases da vida (SANTANA *et al.*, 2019).

Dentre vários serviços que o PNAISM oferece, podemos citar o tratamento de doenças autoimunes, que tem sua prevalência em mulheres (COSTA; SILVA-JÚNIOR; PINHEIRO, 2019), o câncer, em particular o de mama que está no topo do ranking em causa de morte entre as mulheres no assunto oncológico (INCA 2017) e a gestação ectópica que é uma condição onde o óvulo se encontra fora do útero, podendo causar hemorragia e conseqüentemente levar a paciente a óbito (OLIVEIRA; SOARES; MONTEIRO, 2022).

Todas essas patologias podem ser tratadas com o mesmo fármaco, o metotrexato (MTX) sendo ele isolado ou concomitantemente com outro fármaco, devido às suas características farmacológicas (ANDRADE, 2019). A descoberta desse fármaco teve início na década de 30, quando o Dr. Sidney Farber em uma das suas pesquisas sobre a leucemia infantil, notou que o ácido fólico agravou o quadro dos pacientes (FABRIN; BRUST; BANDEIRA, 2020).

Após vários estudos sobre o efeito que o ácido fólico pode causar em pacientes com leucemia, que é a proliferação e divisão celular, podendo agravar o quadro clínico (TEIXEIRA; FERREIRA, 2022), houve uma necessidade de sintetizar um fármaco antifolato, que seria o MTX pelo Dr. Subbarow diretor da divisão de pesquisa do Lederle Lab (BARBISAN 2014), em 1951 o MTX foi usado em casos de câncer de mama pela Dra. Jane C. Wright, obtendo resultados surpreendentes na época demonstrando sua versatilidade (FABRIN; BRUST; BANDEIRA, 2020). Anos depois, após vários ensaios clínicos, precisamente em 1980, o MTX foi usado em casos de

artrite reumatoide e psoríase, ambas doenças autoimunes (FABRIN; BRUST; BANDEIRA, 2020).

Diante disso, o trabalho tem o objetivo de constatar a importância do MTX na saúde da mulher, analisando sua eficácia e seus benefícios no tratamento farmacológico, destacando sua veracidade em diversos tipos de tratamento, pontuando possíveis efeitos colaterais que o MTX pode causar.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Demonstrar a importância do MTX na saúde da mulher.

2.2 Objetivos específicos

- Destacar o uso do MTX junto com seus benefícios e eficácia nos diversos tipos de tratamento como câncer de mama, doenças autoimunes e na gravidez ectópica;
- Descrever os possíveis efeitos colaterais que o MTX pode ocasionar na mulher.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Saúde da mulher atualmente

A PNAISM foi criada com o intuito de substituir o modo que o sistema de saúde voltada à mulher da época era conduzido, sistema esse que priorizava à fase materna da sua vida (SOUTO; MOREIRA, 2021), sendo a nova política de saúde agindo de forma integral, qualificando e abrangendo todos os assuntos que envolve a saúde da mulher (SANTANA *et al.*, 2019).

Essa nova visão tem um foco no tratamento e prevenção de possíveis patologias, na atenção obstétrica, no planejamento familiar, no aborto inseguro e até mesmo a violência doméstica e sexual (SANTANA *et al.*, 2019), além disso a nova política assegurou o direito à mulher de contracepção e concepção com segurança e autonomia de quando e quantos filhos teria (SOUTO; MOREIRA, 2021).

O novo modo de gerir e cuidar das questões sobre a saúde da mulher do PNAISM rompeu com o estigma que as mulheres sofriam, que era controladora e frequentemente julgava as mulheres e seus corpos no momento da gravidez (SOUTO; MOREIRA, 2021).

Porém mesmo depois de uma década, existe uma dificuldade em colocar em prática a nova política de assistência à saúde da mulher, sendo elas por discriminação ou por dificuldade no acesso a esses serviços ou mesmo ausência (SANTANA *et al.*, 2019).

Contudo, mesmo com esses desafios, podemos citar o tratamento de doenças autoimunes, que é uma patologia onde o sistema imunológico deixa de reconhecer o que faz parte do próprio indivíduo, provocando lesões em tecidos e órgãos (BARBOSA *et al.*, 2021), com maior ocorrência em países desenvolvidos, apresentando suscetibilidade maior em mulheres (COSTA; SILVA-JÚNIOR; PINHEIRO, 2019), o câncer que contém como sua principal característica o crescimento desordenado das células, podendo acometer regiões próximas da origem (INCA, 2019) e a gravidez ectópica (GE), que acontece quando o blastocisto se encontra fora da cavidade uterina, seu local de origem (OLIVEIRA; SOARES; MONTEIRO, 2022).

Nesses casos citados acima o fármaco que é utilizado com frequência no tratamento é o MTX que possui uma versatilidade interessante, sendo utilizadas em

diversas patologias autoimunes, como por exemplo: psoríase, artrite reumatoide, granulomatose de Wegener e doença de Crohn (BARBISAN, 2014), podendo ser utilizado também na oncologia no tratamento de câncer de mama, pescoço, bexiga, Sarcoma osteogênico, coriocarcinoma, linfoma não Hodgkin e primário do sistema nervoso central (ANDRADE, 2019). Devido a sua característica de ação de inibição de enzimas-chave na biossíntese de componentes nucleares o MTX como citado antes pode ser empregado em vários casos (ANDRADE, 2019).

3.2 História do metotrexato

O MTX começou a ser descoberto em Boston na década de 30, pelo Dr. Sidney Farber, patologista do hospital da criança, que investigava a causa da leucemia infantil (BARBISAN 2014), durante sua pesquisa notou que a administração do ácido fólico que é uma importante vitamina responsável pela proliferação celular nos tecidos, e síntese de DNA e divisão celular (TEIXEIRA; FERREIRA, 2022), piorava o quadro da leucemia, e quando era aplicada uma dieta deficiente desta vitamina gerava uma melhora no quadro, porém, o mecanismo de ação que induzia esse efeito era desconhecido na época (FABRIN; BRUST; BANDEIRA, 2020).

Após anos de pesquisa, Dr. Faber constatou que o tratamento com ácido fólico em crianças com leucemia fazia com que a doença progredisse devido ao estímulo celular que o ácido fólico causa (BARBISAN 2014), que seria, fazer parte da formação de proteínas e multiplicação celular, sendo elas sanguíneas ou de defesa, e como mencionado antes exercendo um papel importante na formação de DNA e RNA (SANTOS; LIMA, 2016). Segundo Andrade (2019) o ácido fólico está ligado especificamente a síntese de timidina, que seria um nucleotídeo que junto com adenina, guanina e citosina formam o DNA, a falta de destes nucleotídeos afeta a síntese de DNA e conseqüentemente a multiplicação celular e seu ciclo natural.

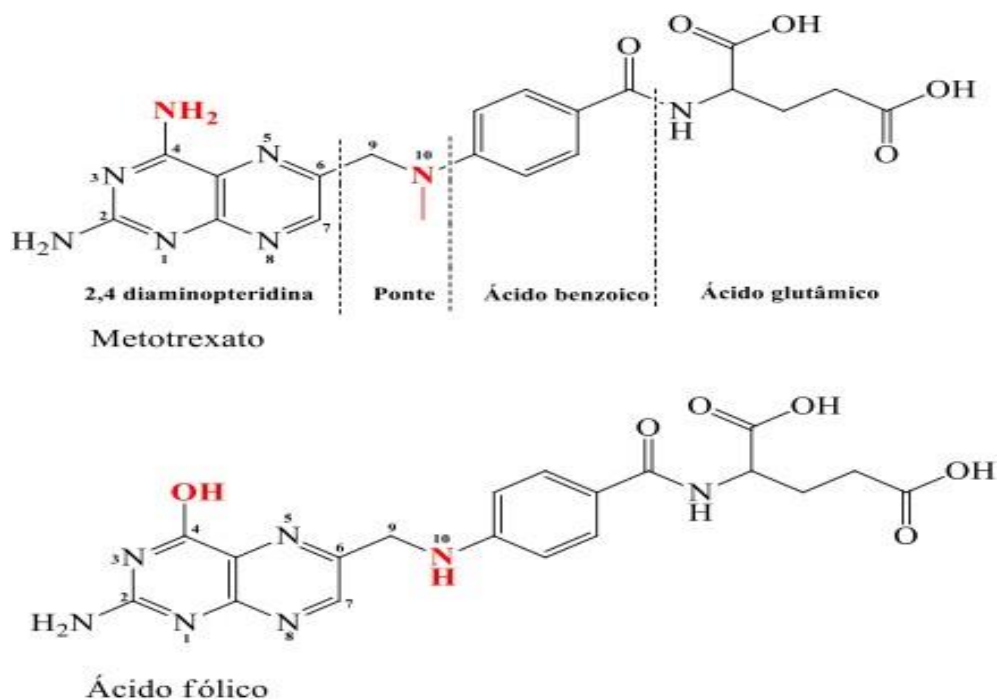
Diante disso houve uma necessidade em sintetizar uma molécula antifolato cujo efeito antiproliferativo, essa tarefa foi dada para o Dr. Subbarow, diretor da divisão de pesquisa do Lederle Lab (BARBISAN 2014).

A molécula ao ser sintetizada foi utilizada em crianças leucêmicas pelo Dr. Faber, resultando em uma redução nos sinais e sintomas da leucemia surpreendendo

a todos, Faber publicou sua descoberta em 03 de junho de 1948 e pouco tempo depois em 1950 fundou o centro de pesquisa do câncer em Boston, sendo este o primeiro do mundo (BARBISAN 2014).

Em 1951 o fármaco foi usado em tumores sólidos como câncer de mama pela Dr^a. Jane C. Wright, apresentando resultados satisfatório com remissão do cancro de mama (FABRIN; BRUST; BANDEIRA, 2020), anos depois de estudos o antifolato foi nomeado de MTX, representado na figura 1 em comparação ao ácido fólico, tendo seu uso aprovado 1953 no tratamento de câncer, em 1980 foi constatada a eficácia do MTX em artrite reumatoide e psoríase após de vários ensaios clínicos (BARBISAN 2014). Atualmente, é pesquisado vários mecanismos moleculares referente às funções das células que fazem parte do processo de inflamação que o MTX atua, que comprovam o uso clínico em artrite reumatoide (FABRIN; BRUST; BANDEIRA, 2020).

Figura 1 - Diferenças estruturais entre o metotrexato e o ácido fólico.



Fonte: ANDRADE (2019).

O MTX pode ser dividido em duas partes, o anel 2,4-diaminopteridina e p-aminobenzoilglutamato, seria um olhar simples, se destrincharmos podemos dividir em 4 regiões anel 2,4-diaminopteridina, ponte, ácido benzoico e ácido glutâmico (ANDRADE, 2019).

A administração do metotrexato pode ser por via oral, intravenosa, intramuscular ou intratecal, tendo uma biodisponibilidade de 60% após ser absorvido e atingindo seu pico sérico em 1 a 2 horas após ser administrado por via oral, possuindo uma meia vida de 3 a 10 horas para doses de até 30 mg/m², podendo ter essa meia vida prolongada de 8 a 15 horas dependendo da dose administrada (BARBISAN 2014).

Ainda hoje o MTX é considerado o antagonista principal do folato, contendo propriedades imunossupressoras e antineoplásicas, sendo útil como um ótimo inibidor do dihidrofolato redutase (DHFR), afetando a biossíntese de DNA (TEIXEIRA; FERREIRA, 2022).

3.3 METOTREXATO NA SAÚDE DA MULHER

3.3.1 Metotrexato e câncer de mama

Segundo Souza (2016), o carcinoma mais prevalente entre as mulheres é o de mama, correspondendo a 25,2% casos diagnosticados no sexo feminino em 2012, com grande risco de ser maligno. Tendo uma taxa alta de óbitos chegando a 15,5% em 2020, o câncer de mama se configura a principal causa de morte, no quesito câncer em mulheres, com a estimativa para 2023 de 73.610 casos novos (INCA, 2022), a alta taxa de casos e óbitos por câncer de mama seria uma consequência da falta de infraestrutura e acesso ao sistema de saúde, essa carência é mais acentuada em regiões do Norte, Nordeste e Centro-oeste, dificultando o diagnóstico precoce e a efetividade do tratamento (LIMA, 2018).

Vale salientar que diagnóstico seguido do tratamento no início do câncer de mama tem grande chance em obter sucesso, porém quando é diagnosticado em estágios avançados não há cura (BRASIL, 2018).

O diagnóstico precoce juntamente com ações comunitárias de mamografia, estão diretamente ligadas a taxa de sobrevivência logo após os cinco anos do diagnóstico (BRASIL, 2018). Existem diversos fatores que podem envolver o câncer de mama, um deles seria a idade, considerada o principal fator tendo um grande número de casos até os 50 anos, e logo após, o número de casos aumenta de forma mais lenta (BRASIL, 2018), há outros fatores que influenciam como primeira gravidez após 30

anos, menopausa após 55 anos, reposição hormonal por muito tempo após a menopausa, alguns anticoncepcionais, exposição à radiação e consumo de álcool em excesso (INCA, 2022).

O INCA (2022) aponta que além desses fatores a dieta hipercalórica e sedentarismo, sobrepeso, histórico familiar e alguma patologia proliferativa na região da mama, influenciam no aumento de incidência do câncer de mama. O fármaco utilizado graças às suas características é o MTX, uma droga considerada antineoplásica e antimetabólica, sendo um análogo do ácido fólico que inibe a DHFR, responsável por transformar a forma inativa do ácido fólico em ativa, ou seja, passar de dihidrofolato (DHF) para tetrahydrofolato (THF) (APOLINÁRIO, 2021), a forma ativa do ácido fólico é o THF, responsável pela formação de purinas, que por sua vez é de grande importância na replicação de DNA, dessa forma o MTX impossibilita a replicação de DNA de forma indireta pela inibição de nucleotídeos (APOLINÁRIO, 2021).

Conforme Apolinário (2021), o MTX atua bloqueando a duplicação celular, diminuindo o risco de morte por surgimento de metástase e estacionando o crescimento tumoral. Esse mecanismo de ação do MTX é de extrema importância no tratamento do câncer, que contém a principal característica crescimento celular desordenado (INCA 2019).

3.3.2 Doenças autoimunes e metotrexato

A imunodeficiência é quando o sistema imunológico não é capaz de realizar seu papel de defender o indivíduo de células estranhas e anormais, como vírus, bactérias e células tumorais (BARBOSA *et al.*, 2021), que diferente da autoimune, que é caracterizada pela sua incapacidade de reconhecer o seu próprio sistema, fazendo com que o sistema imunológico atue contra o indivíduo (BARBOSA; SANTOS; LINS, 2019), mesmo considerada multifatorial, as possíveis causas que merecem mais atenção são: fator genético, aumento na produção de imunoglobulinas e desequilíbrio na resposta imunológica (BARBOSA *et al.*, 2021).

Uma das doenças autoimunes com maior incidência em mulheres é a artrite reumatoide (AR), que se caracteriza por provocar deformidade e destruição das

articulações (BARBOSA *et al.*, 2021), essa degradação nas articulações é causada pela infiltração de linfócitos T e B, macrófagos e granulócitos, resultando na sinóvia reumatoide com características proliferativas se estendendo para a cartilagem e ossos (BARBOSA; SANTOS; LINS, 2019), acredita-se que a pouca presença de proteínas reguladoras do complemento (PCR) seja importante para a piora dos sintomas clínicos da AR, vale ressaltar que o sistema complemento em taxas elevadas agrava o quadro da patologia (BARBOSA *et al.*, 2021), de modo geral a AR é uma patologia sistêmica inflamatória causada pelo acúmulo do complexo antígeno e anticorpo, mesmo sem origem esclarecida, acredita-se que fatores genéticos e ambientais possa desencadear a patologia (BARBOSA; SANTOS; LINS, 2019).

O tratamento por via medicamentosa deve ser iniciado o mais breve possível, que seria no primeiro ano do diagnóstico chamada de fase inicial, com o objetivo de prevenir danos estruturais e possível perda da função (FABRIN; BRUST; BANDEIRA, 2020). Contendo várias rotas metabólicas, sendo uma delas segundo Borman *et al.* (2015), a intervenção no metabolismo da metionina e homocisteína pela inibição da enzima 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase, sendo esta dependente de folato, outra ação anti-inflamatória do MTX é a inibição da síntese de poliaminas (FABRIN; BRUST; BANDEIRA, 2020).

FABRIN, BRUST e BANDEIRA (2020), acreditam que o MTX inibe a conversão do ribonucleotídeo aminoimidazol-4-carboxamida, resultando em um acúmulo e liberação de adenosina, que seria seu ponto chave no mecanismo de ação. A adenosina ao se ligar aos receptores da superfície celular diminui diversas reações inflamatórias e imunológicas (FABRIN; BRUST; BANDEIRA, 2020)

3.3.3 Gravidez ectópica e metotrexato

GE ou extrauterina, é caracterizada quando o blastocisto se encontra fora da cavidade uterina, normalmente na tuba uterina, ovário ou abdômen (OLIVEIRA; SOARES; MONTEIRO, 2022), em casos raros pode aparecer no fígado, baço, diafragma e espaço retroperitoneal, sendo a principal causa de fatalidade materna por hemorragia no 1º semestre, com incidência de 1,5% a 2% em gestações (OLIVEIRA; SOARES; MONTEIRO, 2022).

Alguns fatores que podem causar a GE são lesões tubárias ou alterações no transporte ovular, cirurgia ginecológica, atividade sexual precoce, uso de anticoncepcional de emergência e dispositivo intrauterino (DIU) (NETHER *et al.*, 2019).

Segundo Nether *et al.* (2019), antecedentes de doença inflamatória pélvica (DIP) e tabagismo estão entre os fatores de maior relevância, cuja a primeira causada pela *chlamydia trachomatis*. A obstrução das tubas uterinas causada pela DIP impede que o embrião chegue no útero, causando a GE com grande chance de perda das tubas uterinas ou morte (NETHER *et al.*, 2019), podendo gerar alterações como destruição das fímbrias, diminuição do número de cílios e consequentemente do movimento, estreitamento da luz tubária e micro divertículos (NETHER *et al.*, 2019).

O diagnóstico consiste em ultrassonografia transvaginal seriada e realização do teste sorológico de gonadotrofina coriônica humana (β -hCG), logo em seguida da confirmação deve se iniciar o tratamento (OLIVEIRA; SOARES; MONTEIRO, 2022), podendo ser conservadora com uso do fármaco MTX ou cirúrgica removendo as tubas uterinas ambas com taxa de sucesso satisfatório (OLIVEIRA; SOARES; MONTEIRO, 2022).

Preferencialmente escolhido como primeira opção no tratamento conservador o MTX é administrado com o protocolo de uma única dose na maioria dos casos (NETHER *et al.*, 2019). Para o tratamento conservador com MTX ser indicado, Segundo Nether *et al.* (2019), o paciente deve cumprir requisitos como; estabilidade hemodinâmica, β -hCG < 5.000 mUI/mL, massa anexial < 3,5 cm e ausência de embrião vivo.

Podendo ser administrado por injeção local, direta no saco gestacional por via transvaginal ou laparoscópica e pela via sistêmica como oral, intravenosa e intramuscular, sendo a última mais comum em gravidez tubária (GUIMARÃES *et al.*, 2018).

Sendo um antagonista do ácido fólico, o MTX é um recurso valioso para o tratamento, o seu mecanismo de ação inibe enzima DHFR, responsável por conversão do ácido fólico em THF (NETHER *et al.*, 2019), resultando na quebra da composição de DNA e RNA, reparo e replicação celular interrompendo o crescimento do tecido

trofoblástico evitando danos severos como a ruptura da trompa (OLIVEIRA; SOARES; MONTEIRO, 2022).

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

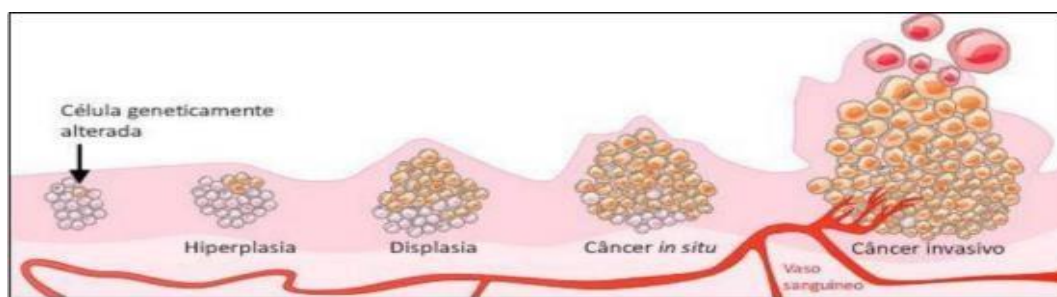
Esta pesquisa foi realizada através de uma revisão bibliográfica tomando base em artigos científicos com relevância sobre o tema abordado entre os anos de 2014 a 2023 nos idiomas inglês e português, usando como material de pesquisa as bases de dados dos seguintes sites: *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Google acadêmico, PubMed, Ministério da Saúde, Instituto Nacional do Câncer (INCA). Os descritores utilizados na busca dos artigos foram: metotrexato, política e saúde da mulher, gestação ectópica, ácido fólico, doenças autoimunes e câncer de mama. Os critérios de inclusão incluíram artigos com a abordagem sobre as patologias que mais acometem as mulheres, o uso do Metotrexato em artrite reumatoide, câncer de mama e gestação ectópica e seus efeitos benéficos em pacientes, e como critérios de exclusão levou-se em consideração os artigos duplicados e os que não estava de acordo com o tema abordado.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um dos benefícios farmacológicos do MTX é a sua capacidade de poder ser usado em diversas patologias como: neoplasias, psoríase grave, artrite reumatoide e células fetais trofoblásticas (GUIMARÃES *et al.*, 2018). O tratamento e a eficácia do MTX se diferencia entre as patologias conforme a dosagem utilizada, na GE, por exemplo, é usada uma dose intermediária, para distúrbios reumatológicos é usado doses baixas e em casos de neoplasia como câncer de mama é administrado doses altas (GUIMARÃES *et al.*, 2018).

As neoplasias, assim como o câncer de mama, são patologias que tem como sua característica principal o crescimento e proliferação celular descontrolada e exagerada (FERREIRA; TEIXEIRA, 2022), esse crescimento descontrolado é resultado da perda do controle da divisão celular, podendo se alastrar em órgãos adjacentes de onde se originou de forma agressiva causando distúrbios maiores, ilustrada na figura 2 (FERREIRA; TEIXEIRA, 2022).

Figura 2 - Perda do controle da divisão celular.



Fonte: FERREIRA; TEIXEIRA (2022)

Essa proliferação celular descontrolada resulta em tumores que podem ser classificados em benigno e maligno, apresentando respectivamente diferenciação entre as células e estabilidade genética, ou não conter diferenciação celular com alta mutação genética (LIMA, 2019), além disso, para uma neoplasia ser considerada maligna, ela deve possuir certas características como: auto suficiência nos sinais de crescimento, insensibilidade sobre os inibidores de crescimento, resistência à morte celular, potencial de replicação, angiogênese mantida e capacidade de invadir órgãos adjacentes (LIMA, 2019)

Segundo Santos (2018) o câncer que mais acomete as mulheres é o de mama, com 29,5% de casos registrados, em seguida está o de intestino 9,4%, colo do útero 8,1%, pulmão 6,2 e tireoide 4,0%. A diversos fatores que podem induzir uma célula normal a se transformar em um câncer, esse processo se chama carcinogênese, normalmente é um processo lento que leva anos para que a célula cancerígena se espalhe e forme um tumor (SOUZA, 2016).

Há diversos fatores de risco que podem resultar em um câncer de mama, gerando uma dificuldade em isolar um fator predominante, havendo necessidade de um estudo mais detalhado sobre a causa da patologia (SOUZA, 2016), os principais são; histórico familiar junto com predisposição genética, influências ambientais, hábitos de vida, gestação após 30 anos, infertilidade, menopausa tardia e características reprodutivas em geral pelo fato de ser uma patologia estrogênio-dependente (SOUZA, 2016).

O tratamento pode ser por radioterapia, quimioterapia adjuvante e quimioterapia neoadjuvante, sendo a radioterapia a que oferece a maior taxa de sobrevida aos pacientes (ROCHA; MARQUEZ; SOUSA, 2022), tanto na quimioterapia adjuvante e neoadjuvante é utilizado fármacos antineoplásicos, respectivamente sendo utilizados após a cirurgia para evitar o ressurgimento da patologia e antes da cirurgia com a finalidade de estacionar ou diminuir o tumor, assegurando um procedimento menos invasivo (ROCHA; MARQUEZ; SOUSA, 2022).

Um das classes de fármacos utilizadas no tratamento são os antimetabólitos, que tem a capacidade de inibir algumas funções das células e bloquear a síntese do DNA, como por exemplo o fármaco antifolato MTX (SOUZA, 2016), porém, apesar de ser um dos mais utilizados em diversos tipos de neoplasias inclusive o câncer de mama, o MTX possui um baixo índice terapêutico, sendo administrado normalmente com outro fármaco afim de uma eficácia melhor (ANDRADE, 2019), possuindo uma taxa alta de tolerância entre as pacientes durante o tratamento (CORRÊA; ORTIZ, 2021).

O MTX é capaz de inibir a síntese de purinas e pirimidinas, causando a escassez de DNA e RNA dificultando a proliferação e manutenção celular (Lima, 2019), o fármaco age na fase S do ciclo celular, e conseqüentemente impede a duplicação causando morte celular podendo afetar qualquer célula que esteja nesta

fase do ciclo, pois o MTX não possui células alvo-específicas (ANDRADE, 2019), por causa desse mecanismo há necessidade da administração de ácido folínico, com o objetivo de amenizar efeitos negativos a células saudáveis (ANDRADE, 2019).

Com base nesse mecanismo o tratamento de GE utilizando o MTX se tornou uma ótima alternativa conservadora se comparada com a cirúrgica, sendo eficaz, não invasiva e evitando possíveis riscos e custos associados à cirurgia (OLIVEIRA; SOARES; MONTEIRO, 2022). O uso do MTX nesses casos se justifica pela sua capacidade de inibir a enzima DHFR, importante na síntese de RNA e DNA, o tratamento possui dois protocolos, de dose única (DU) e outro de dose dupla (DD) ou múltiplas (PEIXOTO; MACHADO; MIRANDA, 2017). A taxa de sucesso do MTX em que a paciente atende os requisitos pré-estabelecidos é grande, porém, em alguns casos pode haver um aumento no β -hCG, mesmo assim o sucesso terapêutico é de 65% a 93% (NETHER *et al.*, 2019).

A escolha de qual protocolo seguir é baseado no valor do β -hCG, valor esse que também irá determinar a taxa de sucesso terapêutico, baseado nisso, o protocolo de DU é indicado para valores baixos e DD para valores maiores (NETHER *et al.*, 2019), vale ressaltar novamente que a paciente deve estar dentro dos critérios, para o tratamento com o MTX, que seria: gestação íntegra, massa anexial < 35mm, ausência de batimentos cardio embrionários e β -hCG < 1500 UI/ml (PEIXOTO; MACHADO; MIRANDA, 2017), contudo, em casos com pacientes apresentando β -hCG entre 1.500 e 5.000 UI/ml onde as chances de falhas são maiores, segundo Peixoto, Machado e Miranda (2017) o tratamento com MTX pode ser utilizado, tendo uma taxa de sucesso considerada.

O protocolo mais utilizado é o DU, que seria 50 mg/m² de superfície corporal, via intramuscular no primeiro dia, havendo necessidade de dosagem do β -hCG no quarto e sétimo dia após tratamento (OLIVEIRA; SOARES; MONTEIRO, 2022), após várias pesquisas Oliveira, Soares e Monteiro (2022) notaram que um determinado grupo que utilizou o protocolo DU demonstrou uma queda no β -hCG em 35% entre o primeiro dia da dose do MTX e o quarto dia de acompanhamento. O sucesso no tratamento em pacientes com o β -hCG abaixo de 1.000 UI/ml é de 90%, demonstrando uma queda significativa e animadora do β -hCG entre a primeira dose do MTX e o sétimo dia (OLIVEIRA; SOARES; MONTEIRO, 2022). Contudo Levin *et*

al (2019) em seu estudo diz que, em casos de GE recorrentes o sucesso do protocolo de DU fica abaixo do esperado, necessitando de uma abordagem diferente.

Em casos onde as pacientes apresentam β -hCG > 5.000 UI/ml e GE recorrente recomenda-se seguir o protocolo de DD (OLIVEIRA; SOARES; MONTEIRO, 2022), ao ser comparado com o protocolo de DU para pacientes com as características citadas acima, o DD apresentou uma taxa de sucesso superior em torno de 80% enquanto a DU 58,8% (SONG *et al.*, 2015), o tempo de hospitalização também se diferencia quando os protocolos são comparados, sendo a DD demonstrando uma duração de internato significativa, em torno de 11 dias contra 14 a 15 de hospitalização com protocolo de DU (OLIVEIRA; SOARES; MONTEIRO, 2022).

O protocolo de DD ou múltiplas doses consiste em doses de 1 mg/kg de MTX com 0,1 mg/kg de leucovorin (ácido folínico), ambas administrada em dias alternados pela via intramuscular (NETHER *et al.*, 2019), o objetivo da administração do leucovorin em combinação com o MTX seria diminuir os efeitos colaterais que o fármaco induz pelo bloqueio metabólico (GUIMARÃES *et al.*, 2018). Durante o tratamento em DD os níveis de β -hCG são checados, primeiramente no dia da aplicação inicial do MTX, após isso, sempre antes de possíveis doses (NETHER *et al.*, 2019), ao verificar os níveis séricos do β -hCG, e a mesma se encontrar abaixo de 15% não haverá necessidade de outra dose, caso os níveis estejam 40% acima do valor inicial outro ciclo de 4 doses deverá ser iniciada só no 14º dia, visto que não se pode ultrapassar 4 doses de MTX no protocolo de DD (NETHER *et al.*, 2019), durante suas pesquisas Nether *et al* (2019) cita que uma faixa de 50% dos pacientes não precisaram fazer o tratamento completo por oito dias.

Mesmo com taxa de sucesso alta, em casos que os níveis do β -hCG não estiverem baixos e continue aumentando, a paciente deve ser orientada pelo médico e estar ciente que pode haver a necessidade de cirurgia (NETHER *et al.*, 2019).

Em patologias autoimunes como por exemplo AR, onde o sistema imune age contra o indivíduo, afetando articulações, liberando citocinas e conseqüentemente causando um estado de inflamação (MOREIRA, 2019), o tratamento farmacológico é composto por anti-inflamatórios não esteroidais e corticoides, imunossupressores e medicamento modificador do curso da doença (MMCD) podendo ser biológicos e sintéticos (MOREIRA, 2019).

A AR pode afetar apenas uma articulação tendo a nomenclatura de sinovite monoarticular, ou várias articulações sendo chamada por poliarticular (MOREIRA, 2019), como joelhos, ombros, cotovelos e quadris, apresentando normalmente nas áreas afetadas edemas, dor e calor podendo haver rubor, e quando não tratada adequadamente causa deformações no paciente, uma delas seria o pescoço de cisne (MOREIRA, 2019), mostrado na figura 3.

Figura 3 - Deformação pescoço de cisne provocada por artrite reumatoide.



Fonte: MOREIRA (2019).

Essas deformações são causadas por processos inflamatórios crônicos quando a AR não é controlada devidamente, Moreira (2019) diz também que entre os pacientes diagnosticados com AR após 15 anos, apenas 40% voltam a trabalhar tendo uma expectativa de vida menor. Mesmo com sua origem não esclarecida. Acredita-se que fatores genéticos podem exercer influência em respostas celulares do sistema imunológico (MARTINS; SANTOS, 2018).

Fazendo parte do grupo de medicamentos no tratamento de AR, sendo um MMCD, o MTX traz uma melhora no estado funcional agindo nos sinais e sintomas, retardando ou impedindo o avanço das lesões, apresentando uma tolerância boa entre os pacientes sendo utilizado como fármaco padrão no tratamento da AR (MOREIRA, 2019).

O tratamento da AR com o uso do MTX consiste em uma dose inicial de 10 a 15 mg/semana, podendo ter um reajuste na dose caso o tratamento não obtenha o resultado esperado, esse reajuste acontece a cada 2 ou 4 semanas chegando até

20/30 mg por semana (MOREIRA, 2019). Mesmo sendo escolhido como fármaco de primeira linha para o tratamento da AR, o MTX tem seu mecanismo de ação ainda inconclusivo, aparentemente contendo um efeito mas anti-inflamatório do que imunossupressor (MOREIRA, 2019), um desses efeitos seria a inibição da degradação da adenosina que contém efeitos vasodilatadores e anti-inflamatórios, pela adenosina desaminase (ADA), essa inibição vem através de uma cascata de eventos (OLIVEIRA, 2017), que se inicia pela inibição da atividade do ribonucleótido 5-aminoimidazol-4-carboxamida transformilase (ATIC) que converte o ribonucleotídeo 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AICAR) em formil-AICAR (FAICAR), sabendo que o AICAR é responsável por inibir a ação do ADA sobre a adenosina, ao inibir o ATIC e toda sua ação que ele promove, MTX aumenta indiretamente a concentração da adenosina e conseqüentemente seu efeito anti-inflamatório (OLIVEIRA, 2017).

Com o seu principal mecanismo de ação já esclarecido, a administração do MTX deve ser suplementada com ácido folínico, assim como os pacientes de GE e neoplasias, não podendo ultrapassar de 5 mg/semana para evitar o possível efeitos antagonista no MTX (FABRIN; BRUST; BANDEIRA, 2020).

A administração do MTX pode ser realizada pela via oral ou subcutânea (SC), em monoterapia ou em conjunto com outro fármaco, a escolha de administrar concomitantemente os fármacos é utilizada quando o paciente não responde a monoterapia com MTX, obtendo na maioria dos casos, eficácia superior ao ser administrado isoladamente (OLIVEIRA, 2017), Moreira (2019) reafirma essa superioridade terapêutica sobre a monoterapia constando que apenas 20% a 40% dos pacientes tem resultados positivos no uso de MTX em monoterapia. Independente do protocolo a seguir, sendo ele monoterapia ou em conjunto com um fármaco, o uso do MTX para o tratamento da AR ao longo prazo se mostra seguro, quando se tem acompanhamento clínico junto com uso de ácido fólico (FABRIN; BRUST; BANDEIRA, 2020).

O MTX normalmente é bem aceito pelos pacientes com uma taxa de tolerância boa, porém, existem efeitos adversos causados na sua administração devido ao seu efeito antiproliferativo. Os considerados de baixo risco para o paciente podem se manifestar como dor de cabeça, falta de concentração, vômitos e náuseas, diarreia, úlceras gastrointestinais, alopecia, anemia e linfopenia (OLIVEIRA, 2017).

Sobre os efeitos adversos mais severos relacionados ao MTX, Oliveira (2017) relata que podem ocorrer infecções oportunistas provenientes do sistema urinário, cirrose e fibrose hepática, Lima (2019) ainda alerta que os efeitos adversos pela alta exposição ao MTX é resultante da disfunção renal gerada por sessões de quimioterapia que em casos graves pode ocorrer cegueira, convulsões, hemiparesia que seria paralisia cerebral de um lado do corpo e falência de órgãos.

O uso do MTX com outros fármacos mostrou em testes, que em alguns casos, especialmente com ciclofosfamida e 5-fluoracil pode levar a danos neurológicos, causando uma neuroinflamação podendo se estender após o tratamento acabar (SANTOS, 2022). Outros testes foram realizados com animais a fim de verificar os danos neurológicos que o MTX em combinação pode causar, onde após exames notaram um grande acúmulo de citocinas no cérebro gerando um comprometimento na memória (SANTOS, 2022).

No geral é esperado que os antineoplásicos atuem em células com alta taxa de proliferação, mas a falta de seletividade dificulta esse processo desejado provocando efeitos adversos em pacientes oncológicos como danos hepáticos, trombocitopenia, mucosite e estresse oxidativo (ANDRADE, 2019), 60% dos casos em que o fígado é acometido pode haver uma hepatite química reversível e hiperbilirrubinemia em uma frequência menor (LIMA, 2019).

Em casos de gestantes assim como vários medicamentos o uso de MTX não é recomendado, podendo causar abortos espontâneos e malformações do crânio, face, coração, vasos sanguíneos, cérebro e dos membros, por ser considerado genotóxico é orientado para pacientes evitar a gravidez, aconselhando caso desejar, tentar a gravidez só após 6 meses do tratamento com MTX (BONFIM *et al.*, 2021).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O PNAISM em sua criação teve o intuito de suprir a necessidade da mulher no âmbito saúde, ajudando no diagnóstico e tratamento de patologias que as acometem, o fármaco mais indicado em patologias com prevalência no sexo feminino como câncer de mama, doenças autoimunes e GE foi o MTX. Este fármaco mostrou ser eficiente nas patologias mostradas anteriormente, tanto em monoterapia ou em conjunto com outro fármaco. Na GE o antifolato se mostra eficaz no protocolo de DD se comparado com a de DU com diferença de 30% de sucesso no tratamento, porém, é aconselhado realizar o protocolo inicialmente pela DU devido ao seu mecanismo de ação que pode ser prejudicial ao paciente.

Em patologias autoimunes como AR o MTX mesmo com seu mecanismo ainda não esclarecido totalmente, acredita-se que ele atue como um anti-inflamatório com uma taxa de sucesso satisfatória. Porém seu uso em monoterapia se mostra abaixo do esperado com uma taxa de 20% a 40% de eficácia no tratamento, sendo normalmente prescrito com outro fármaco. Em patologias oncológicas como a de mama, ele é utilizado concomitantemente com outros fármacos com ação antiproliferativa.

No geral o MTX se mostra seguro em diversos tratamentos, porém, é necessária cautela na dosagem da administração em pacientes, sendo eles oncológicos, portadores de doenças autoimune ou acometidas com GE. Os efeitos adversos estão ligados a dosagem da droga e pelo seu principal mecanismo de ação, que age na síntese de DNA na fase S do ciclo celular, podendo causar danos leves como dor de cabeça, desconfortos gastrointestinais e anemias, podendo chegar a problemas neurológicos e falência de órgãos, em mulheres grávidas é extremamente perigoso com grande possibilidade de causar má formações e aborto espontâneo.

Portanto, pode-se dizer que o MTX é importante em diversas patologias que acometem as mulheres, porém, é necessário um estudo de caso e acompanhamento de pacientes, junto com administração de ácido fólico para reduzir efeitos tóxicos causados pela ação do MTX sem causar um efeito antagonista do mesmo.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S. F. de. **Tentativa de síntese de novos análogos do metotrexato para a avaliação da atividade antitumoral**. 2019. 83 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2019.
- APOLINÁRIO, J. M. DOS S. da S. **MTX - METOTREXATO E SEU AMPLO USO NA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA**. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, v. 2, n. 3, p. 24-24, 28 jul. 2021.
- BARBISAN, F. **Efeito farmacogenético e farmacogenômico do metotrexato na citotoxicidade de células mononucleares periféricas do sangue**. 2014. 82 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2014.
- BARBOSA, M. G. A; GENUÍNO, P. A; SILVA, E. I; SANTOS, S. M. dos; LINS, S. R. de O. **Prevalence of cases of autoimmune diseases and primary immunodeficiencies registered in hospitals in Agreste de Pernambuco**. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 1-24, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i2.12681.
- BARBOSA, M. G. A; SANTOS, S. M. DOS; LINS, S. R. DE O. **FATOR DESENCADEANTE DA ARTRITE REUMATÓIDE, FORMAS DE DIAGNÓSTICO E OPÇÕES TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO: UM RELATO DE CASO**. *A Produção do Conhecimento nas Ciências da Saúde* 5, p. 133-140, 30 abr. 2019.
- BORMAN, P. *et al.* **Polimorfismo do gene timidilato sintase e nível plasmático total de homocisteína em um grupo de pacientes turcos com artrite reumatoide: relação com a atividade da doença e toxicidade ao metotrexato**. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 55, n. 6, p. 485-492, nov. 2015.
- BOMFIM, V. V. da B. *et al.* **Uso do metotrexato como preditor de malformações fetais**. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 8, pág.1-6, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i8.17131.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Portaria conjunta nº 04, de 23 de janeiro de 2018. **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 01 fev. 2018. Ed.23, Seção 1, p. 6-7.
- CORRÊA, C. C; ORTIZ, J. V. **A importância da farmacogenética no tratamento do câncer de mama - uma revisão da literatura**. *Investigação, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. l.], v. 10, n. 15, p. 1-12, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i15.23162.
- COSTA, A. L. P; JÚNIOR, A. C. S. S; PINHEIRO, A. L. **FATORES ASSOCIADOS À ETIOLOGIA E PATOGÊNESE DAS DOENÇAS AUTOIMUNES**. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 48, n. 2, p. 92-106, 25 jun. 2019.

FABRIN, E. L; BRUST, I. H; BANDEIRA, V. A. C. Características farmacológicas do metotrexato no tratamento da artrite reumatoide: uma revisão. **Salão do Conhecimento**, v. 6, n. 6, 20 out. 2020.

FERREIRA, L. F. F; TEIXEIRA, N. R. DE O. **Suplementação com ácido fólico: Uma visão integrada sobre os benefícios da vitamina B9 para a prevenção do câncer de mama em mulheres**. 2022. 29 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) - Faculdade UNA de Pouso Alegre, Pouso Alegre, 2022.

GUIMARAES, B, C, S. et al. METOTREXATO NA GRAVIDEZ ECTÓPICA METHOTREXATE IN ECTOPIC PREGNANCY. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research** -BJSCR BJSCR, v. 24, n. 2, p. 2317-4404, 2018.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **O que é o câncer?**, Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Como é o processo de carcinogênese?**, Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Fatores de Risco: Fatores relacionados ao aumento do risco de desenvolver o câncer de mama**. Rio de Janeiro: INCA 2022.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Conceito e Magnitude: Definição do câncer de mama e dados de incidência e mortalidade no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA: 2022.

LIMA, J. S. DE M. **Estudo do efeito antitumoral da associação da metformina com a nanopartícula de Poli (ácido láctico-co-glicólico) de metotrexato em células de adenocarcinoma ductal pancreático**. 2019. 72 p. Dissertação (Mestrado em Biologia Estrutural e Funcional) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN, Natal, 2019.

LIMA, H. H. G. **Distribuição espacial da mortalidade por câncer de mama no Brasil**. 2018. 46 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2018.

LEVIN, G. et al. Success rate of methotrexate treatment for recurrent vs. primary ectopic pregnancy: a case-control study. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 40, n. 4, p. 507-511, 25 jul. 2019.

MARTINS, A. E. S.; SANTOS, W. M. A. Dos. Aspectos imunogenéticos da artrite reumatoide: uma revisão da literatura. **Journal of Medicine and Health Promotion**. Paraíba, v. 3, n. 2, 2018.

MOREIRA, M. S. **USO DO METOTREXATO E INFLIXIMABE NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**. 2019. 45 p. Monografia (bacharelado em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, Ariquemes – RO, 2019.

NETHER, G. et al. TRATAMENTO CONSERVADOR DA GRAVIDEZ ECTÓPICA
Conservative Treatments for Ectopic Pregnancy. **Revista Caderno de Medicina**, v. 2, n. 2, 2019.

OLIVEIRA, I. A. de; SOARES, L. C; MONTEIRO, D. L. M. Conservative treatment of intact ectopic pregnancy with methotrexate. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 10, p. 1-9, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i10.33028.

OLIVEIRA, I. C. R. de. **Influência da farmacogenômica na terapêutica da artrite reumatóide**. 2017. 142 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade do Algarve - Faculdade de Ciências e Tecnologias, Departamento de Química e Farmácia, Algarve, 2017.

PEIXOTO, R; MACHADO, R; MIRANDA, F. TRATAMENTO CLÍNICO DE GRAVIDEZ ECTÓPICA COM USO DO METOTREXATE. **Revista Rede de Cuidados em Saúde**, v. 11, n. 2, 28 jul. 2017.

ROCHA, A. P. F. da; MARQUEZ, I. DE S; SOUSA, M. D. B. DE. Tratamento com quimioterapia para câncer de mama. **Revista brasileira interdisciplinar de saúde**, [S. l.], p. 11-15, 20 dez. 2022.

SANTOS, S. A. de L; LIMA, A. K. B da S. Ácido fólico: Uma abordagem acerca de benefícios e malefícios. **Temas em saúde**, João Pessoa, v. 16, ed. 4, p. 5-13, 2016.

SANTOS, K. L. da G. *et al.* A relação entre a quimioterapia e a perda de memória no câncer de mama. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 11, n. 7, p. 1-7, 28 maio 2022.

SANTOS, M. de O. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 64, n. 1, p. 119-120, 2018. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n1.115.

SANTANA, T. D. B. *et al.* AVANÇOS E DESAFIOS DA CONCRETIZAÇÃO DA POLÍTICA NACIONAL DA SAÚDE DA MULHER: REFLEXÃO TEÓRICA. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 17, n. 61, 9 dez. 2019.

SOUTO, K; MOREIRA, M. R. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: protagonismo do movimento de mulheres. **Saúde em Debate**, v. 45, p. 832-846, 18 out. 2021.

SONG, T. *et al.* Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. **Human Reproduction**, p. dev 312, 23 dez. 2015.

SOUZA, S. L. de O. **Avanços da terapia moderna no tratamento do câncer de mama**. 2016. 54 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade de Farmácia da Universidade do Rio Verde - UniRV, Rio Verde, GO, 2016.