

TRATAMENTO CLÍNICO DE GRAVIDEZ ECTÓPICA COM USO DO METOTREXATE

CLINICAL TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCY WITH METOTREXATE

**RAFAELA LOMBARDO PEIXOTO¹; RENAN MACHADO SOUZA E MELLO¹;
FÁTIMA MIRANDA²**

¹Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade do Grande Rio – Prof. José de Souza Herdy (UNIGRANRIO), Barra da Tijuca, RJ.

² Professora do Curso de Medicina da UNIGRANRIO, Barra da Tijuca, RJ. Orientador do Trabalho de Conclusão de Curso.

RESUMO

A gravidez ectópica é definida como a gestação que ocorre fora da cavidade uterina, correspondendo à aproximadamente 1% das gravidezes, tendo consequências que abrangem desde a infertilidade até o óbito da paciente, sendo considerada como a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gestação. A literatura médica tem constatado e publicado diversos relatos de casos de gravidez ectópica com as mais diversas apresentações, que frequentemente elevam seus riscos. O diagnóstico precoce da gravidez ectópica é essencial para reduzir o risco de ruptura tubária, além de melhorar o sucesso das condutas conservadoras, evitando-se assim medidas muitas vezes mutiladoras que acabam por impactar no futuro reprodutivo da paciente. Neste âmbito, o presente estudo avaliou sistematicamente 31 casos de gestantes atendidas no Hospital Universitário Pedro Ernesto nos anos de 2014 e 2015 que tiveram o diagnóstico de prenhez ectópica, na intenção de quantificar e avaliar o êxito de tratamentos conservadores, quando cabíveis, em especial o tratamento clínico com Metotrexate, quando confrontados com o tratamento usual cirúrgico.

PALAVRAS-CHAVE: Gestação Ectópica, Metotrexate, Fertilidade.

ABSTRACT

Ectopic pregnancy is defined as gestation occurring outside the uterine cavity, corresponding to approximately 1% of all pregnancies, with consequences ranging

from infertility to death of the patient, being considered as the leading cause of maternal death in the first trimester of gestation. The medical literature has verified and published several reports of cases of ectopic pregnancy with the most diverse presentations, which often increase their risks. Early diagnosis of ectopic pregnancy is essential to reduce the risk of tubal rupture, as well as improving the success of conservative management, thus avoiding often mutilating measures that end up impacting the patient's reproductive future. In this context, the present study systematically evaluated 31 cases of pregnant women attended at the Hospital Universitário Pedro Ernesto in the years 2014 and 2015 who had the diagnosis of ectopic pregnancy, in order to quantify and evaluate the success of conservative treatments, when applicable, especially Clinical treatment with Methotrexate when faced with the usual surgical treatment.

KEYWORDS: Ectopic Pregnancy. Methotrexate. Fertility.

INTRODUÇÃO

A gravidez ectópica é definida como a gestação que ocorre fora da cavidade uterina. Aproximadamente 1% das gravidezes são ectópicas, com algumas se resolvendo espontaneamente enquanto outras continuam a se desenvolver, conseqüentemente levando à ruptura tubária, sendo considerada como a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gestação.

Nos últimos anos a literatura médica tem publicado diversos relatos de casos de gravidez ectópica de localização atípica (intersticial, cervical, cicatriz de cesárea, ovariana e abdominal), que representam situações de elevada morbimortalidade¹. Dentre seus principais fatores de risco estão: histórico de cirurgia prévia; contracepção com pílulas de progesterona; histórico de prenhez ectópica prévia; fertilização assistida, entre outros.

Deve-se estar atento ao diagnóstico precoce no intento de que este seja realizado antes da ruptura tubária, para que se possa investir em condutas conservadoras, evitando-se assim tratamentos emergenciais. Para tanto, diante de uma suspeita clínica, deve-se lançar mão de exames complementares, como a dosagem sérica da fração β (beta) do hormônio gonadotrófico coriônico (b-hCG) e a ultra-sonografia transvaginal (USTV). Entre os tratamentos possíveis temos a laparoscopia com salpingostomia (sendo mais vantajosa com relação à abordagem

abdominal devido à possibilidade de se manter à tuba intacta, caso esta possa ser recuperada), o tratamento medicamentoso com metotrexato (MTX)² e a conduta expectante.

A associação de diagnóstico precoce e a conduta antes da ruptura tubária reduziu de forma espantosa a mortalidade materna ocasionada pela gravidez ectópica, tendo as condutas conservadoras, como o tratamento medicamentoso com MTX, evitado muitas cirurgias mutiladoras.

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

DEFINIÇÕES

A gestação ectópica (GE) trata-se de uma complicação relativamente comum e a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gravidez tendo na gestação tubária a sua forma mais frequente, correspondendo por mais de 90% dos casos, ao passo que as gravidezes ectópicas não tubárias representam menos de 10% de todas as ectópicas, mas estão associadas à elevada morbidade. Sabe-se também que o diagnóstico tardio e a escolha do tratamento inadequado para GE são apontados como as principais causas do óbito nestes casos.

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, chegando a aproximadamente 3%, como encontrado na Nigéria. No Brasil, a escassez de estudos sobre este quadro clínico não permite identificação da real prevalência.

O quadro apresenta como principais fatores de risco: gravidez ectópica prévia, história de cirurgia tubária incluindo a laqueadura, infecção tubária, doenças sexualmente transmissíveis, aderências pélvicas, uso de dispositivo intrauterino, técnicas de reprodução assistida, tabagismo, entre outros. O conhecimento destes é muito importante porque, assim, pode-se monitorizar pacientes com potencial risco de gravidez ectópica⁷.

Localização mais comum da GE, a trompa de Falópio tem papel crucial no sucesso do processo reprodutivo humano, realizando o transporte do embrião para implantação no útero e dando suporte ao desenvolvimento pré-implantação do embrião, fornecendo nutrição e mediando mecanismos parácrinos de sinalização materno-embrionária. Seu segmento intersticial se encontra dentro da parede

muscular do útero. A gravidez intersticial é responsável por até 1 a 3% de todas as gestações. A ruptura de uma gestação avançada pode resultar em hemorragia catastrófica, com uma taxa de mortalidade de até 2% das gestações.

Dentre as localizações atípicas mais frequentes são: intersticial, cervical, cicatriz de cesárea, ovariana e abdominal¹. Destas, podemos destacar a gestação cervical, com incidência que corresponde a 0,1% de todas as gestações ectópicas. No entanto, sua incidência parece estar aumentando, parcialmente devido a novas formas de reprodução assistida e também devido à disseminação de infecções genitais. A maioria das gestações cervicais termina em abortamento sem que tenha identificação clínica. Entretanto, quando o ovo continua a crescer em direção ao canal endocervical, instalam-se edema, neovascularização, alterações necróticas e degenerativas, que se traduzem clinicamente pela hemorragia³. Destaca-se, também, a implantação de uma gravidez na cicatriz de cesárea, de apresentação mais rara, porém com elevada morbimortalidade. A incidência estimada em 6,1% de todas as gestações ectópicas em mulheres com antecedente de uma cesárea anterior. A gravidez na cicatriz de cesárea pode causar complicações catastróficas⁴ como ruptura uterina que causa uma grave hemorragia com risco de vida e leva à histerectomia que compromete o futuro reprodutivo, sendo esta uma herança mórbida do aumento no número de cesarianas⁶.

DIAGNÓSTICO

A precocidade do diagnóstico ultrassonográfico transvaginal vem permitindo tratamentos mais conservadores⁵, além de reduzir o risco de ruptura tubária. Na vigência de atraso menstrual, o sangramento genital e/ou a dor abdominal são indicadores de risco para gravidez ectópica. Nestes casos, deve ser realizado acompanhamento cuidadoso até o diagnóstico ser elucidado. Na paciente hemodinamicamente estável, deve esta condição, em geral, ser diagnosticada de forma não invasiva pela ultrassonografia antes de ocorrer ruptura tubária, complementando-se com outros exames, como a evolução dos títulos do beta-HCG e a ultrassonografia transvaginal (USTV)¹.

Em uma gravidez normal, a concentração no primeiro trimestre do beta-HCG aumenta rapidamente⁸. Quando a idade gestacional é desconhecida, os valores do beta-HCG podem auxiliar na sua determinação. O valor discriminatório do beta-HCG é de 1.500 a 2.000 mUI/mL, ou seja, com valores superiores a este, a gestação

intrauterina deveria ser confirmada à USTV¹. A viabilidade fetal é considerada quando se verifica um aumento ao longo de 48 horas de pelo menos 66%. A gravidez ectópica pode apresentar os níveis variantes do hormônio ou em platô. Se os valores iniciais do beta-HCG forem inferiores ao da zona discriminatória e a USTV não visualizar gravidez tópica ou ectópica, é necessária a dosagem seriada do beta-HCG, para confirmar a viabilidade fetal. Num paciente com um aumento subnormal na concentração de beta-HCG, a inviabilidade é assumida, e investigações mais invasivas podem ser utilizadas. A curetagem uterina e o exame anatomopatológico auxiliam no diagnóstico diferencial entre gestação ectópica e aborto⁸. Os casos em que o beta-HCG continua a subir após a curetagem confirmam o diagnóstico de gravidez ectópica. A demonstração da duplicação normal dos níveis séricos durante 48 horas suporta um diagnóstico de viabilidade fetal mas não descarta a gravidez ectópica, e uma concentração de beta-HCG em ascensão que não consegue atingir 50% sugere uma falha ou gravidez ectópica. Níveis decrescentes confirmam inviabilidade, mas não descarta a gravidez ectópica.

A USTV consegue visualizar o saco gestacional intrauterino com 5,0 a 6,0 semanas de atraso menstrual. A ausência de imagem de gestação tópica com valores do beta-HCG acima da zona discriminatória é indicativo de gestação anormal. Achados sugestivos de GE incluem um útero vazio, imagem cística ou sólida e massas tubárias e hematossalpinge. Quando os valores do beta-HCG ultrapassarem o valor discriminatório, a USTV deve ser realizada para documentar a presença ou a ausência de gravidez intrauterina. O aprimoramento do diagnóstico da gravidez ectópica tem levado a diagnósticos mais precoces e, em geral, com métodos não invasivos. Isso tem mudado o perfil da apresentação clínica da gravidez ectópica, de uma situação de risco de vida necessitando de cirurgia de emergência para uma nova situação com condições mais favoráveis.

CONDUTA

A cirurgia é a conduta usual, no entanto, pelo fato de estas serem mutiladoras, o tratamento clínico com metotrexate (MTX) passou a ser uma alternativa terapêutica importante. As opções cirúrgicas incluem salpingectomia ou salpingostomia (cirurgia conservadora), realizada por laparoscopia ou laparotomia. A laparotomia é reservada para pacientes com extensa hemorragia intraperitoneal,

comprometimento intravascular, instabilidade hemodinâmica ou má visualização da pelve no momento da laparoscopia.

A salpingectomia está indicada em pacientes com prole constituída, nos casos de lesão tubária irreparável, nas tentativas de salpingostomia com sangramento persistente, recidiva de gravidez ectópica na mesma tuba e quando os títulos do beta-HCG são muito elevados.

Para os pacientes que desejam preservar a fertilidade futura, salpingostomia é preferida, podendo, porém, resultar na recorrência dos sintomas por evacuação inadequada dos produtos da concepção, devendo-se verificar o nível de beta-HCG semanalmente após a salpingostomia, para garantir que ele atinge o nível próximo a zero⁹. Títulos em declínio requerem apenas acompanhamento. Por outro lado, quando em ascensão, está indicado tratamento com MTX. O risco é aumentado nos casos de diagnóstico muito precoce, quando a massa anexial é inferior a 2 cm e quando títulos de beta-HCG iniciais são elevados¹. Nos casos onde a salpingostomia é realizada, o risco de recidiva de gravidez ectópica na ordem de 15%.

A abordagem medicamentosa é feita com o MTX, um antagonista do ácido fólico que leva à inibição da enzima dehidrofolato redutase, com consequente diminuição de elementos necessários para síntese de DNA e RNA¹⁰. O protocolo mais utilizado é o de dose única, através da administração de 50 mg/m² intramuscular. Doses múltiplas são reservadas para casos com títulos mais altos de beta-HCG e gestações de localização atípica com embrião morto, sendo feitas com Metotrexate (1mg/kg) e Ácido Fólico (0,1mg/Kg) em dias alternados até a queda da concentração dos níveis séricos de beta HCG. Em casos de embrião vivo é feita a administração de MTX local, guiada por ultrassonografia¹.

Deve ser oferecido como primeira linha no tratamento de pacientes capazes de aderir ao seguimento e que preencham todos os seguintes critérios: ausência de dor significativa, gestação íntegra, massa anexial menor que 35 mm, ausência de batimentos cardioembrionários, beta-HCG menor que 1.500 UI/l, títulos de beta-HCG em ascensão 48 horas antes do início do tratamento. Em pacientes com valores de beta-HCG entre 1.500 e 5.000 UI/ml, as taxas de falha e necessidade de intervenções são maiores, porém, desde que preencham os demais critérios

descritos, o tratamento medicamentoso também pode ser oferecido como alternativa, pois as taxas de sucesso ainda são consideráveis¹¹.

As contraindicações relativas são: batimentos cardíacos fetais presentes, beta-HCG inicial maior que 5.000 UI/ml e recusa em receber transfusão sanguínea. Antes do início do tratamento, deve-se realizar os seguintes exames de rotina: hemograma completo, enzimas hepáticas (TGO e TGP), creatinina e tipagem sanguínea AB0-Rh, raio-X de tórax (quando houver história prévia de doença pulmonar). A ascensão dos títulos deve ser confirmada com a dosagem seriada de beta-HCG com intervalo de 48 horas previamente ao início do tratamento¹⁰.

As contraindicações absolutas são: gravidez intrauterina; imunodeficiência; anemia moderada à intensa, leucopenia ou trombocitopenia; sensibilidade prévia ao Metotrexate, na vigência de doença pulmonar e úlcera péptica; disfunção importante hepática e renal; amamentação, entre outras.

ACOMPANHAMENTO E RESULTADOS

O acompanhamento se faz por meio de dosagens de beta-HCG, realizadas no dia da administração do MTX e no sétimo dia após o emprego desta droga. As pacientes com redução dos títulos de beta-HCG acima de 15%, apurada no sétimo dia, apresentam bom prognóstico, devendo ser acompanhadas com dosagens semanais da beta-HCG, até os títulos ficarem negativos². Quando a redução for menor que 15%, no sétimo dia após o emprego do MTX é administrada nova dose do quimioterápico. Caso não ocorra queda dos títulos, pode ser administrada a terceira dose de MTX. Em média, os títulos de beta-HCG negativam em três semanas. No entanto, pacientes com valores mais altos podem levar seis a oito semanas para atingirem este objetivo. Quando os critérios descritos para o tratamento medicamentoso são preenchidos corretamente, o índice de sucesso é comparável ao da cirurgia conservadora, oscilando entre 78% e 96%. Após o tratamento, a percentagem de permeabilidade tubária avaliada pela histerossalpingografia é de 78% a 84%. O índice de gravidez intrauterina é de 65%, e a recidiva de ectópica de 13%.

O seguimento nos casos com boa resposta é semelhante nos protocolos de dose única e doses múltiplas, com dosagens de beta-HCG semanais até a negatificação, não existindo trabalhos mostrando superioridade de qualquer dos dois esquemas de tratamento com MTX.

As pacientes submetidas ao tratamento com MTX devem seguir algumas orientações, devendo evitar: relações sexuais até os títulos da beta-HCG negativarem; exame ginecológico e USTV durante o acompanhamento; exposição solar para diminuir o risco de dermatites pelo Metotrexate; ingestão de bebidas alcoólicas; ingestão de aspirina (substitui-se por paracetamol); ingestão de comidas e suplementos que contenham ácido fólico; ingestão de alimentos que produzam gases por causarem dor abdominal. Deve-se também evitar nova concepção até o desaparecimento da gravidez ectópica na USTV e por período de três meses após a utilização do MTX devido ao risco de teratogenicidade.

Vale ressaltar a importância da administração de imunoglobulina anti-D nas pacientes Rh-negativo.

EFEITOS ADVERSOS E COLATERAIS

Em 40% dos casos, pode ocorrer dor abdominal com o uso do MTX, que surge entre o terceiro e o sétimo dias após a aplicação. No entanto, esta dor melhora em quatro a 12 horas após o seu início. Quando a dor é intensa e persistente, deve-se realizar uma avaliação clínica detalhada, com a análise do hematócrito e USTV para descartar ruptura tubária.

Os efeitos adversos mais observados do tratamento com MTX são: distensão abdominal, aumento do beta-HCG entre o primeiro e o quarto dias após o uso, sangramento genital e dor abdominal. Os efeitos colaterais mais relatados são: irritação gástrica, náusea, vômitos, estomatites, tontura, neutropenia reversível e pneumonite¹.

CONDUTA EXPECTANTE

A conduta expectante consiste no acompanhamento das pacientes com dosagens seriadas dos títulos do beta-HCG, sem intervenção cirúrgica ou medicamentosa. Tem sido reconhecida como uma opção aceitável para muitas mulheres com gravidez ectópica tubária. Segundo alguns critérios, até um terço das mulheres diagnosticadas com uma gravidez ectópica tubária por ultrassom transvaginal de alta resolução podem aderir a uma conduta expectante, sem qualquer intervenção, poupando assim, esses pacientes à morbidade da cirurgia e os efeitos colaterais do tratamento médico¹². O principal critério para esta conduta é a demonstração de que a gestação está em involução, com queda dos títulos do

beta-HCG no intervalo de 48 horas. O acompanhamento é realizado ambulatorialmente com dosagens seriadas do beta-HCG a cada sete dias, até que o teste se torne negativo.

Esta opção de tratamento tem bons resultados quanto à preservação do futuro reprodutivo, sendo uma conduta mais segura frente às opções cirúrgicas desta condição. Trata-se também de uma alternativa ao procedimento cirúrgico naquelas que tenham contraindicação ou desejem evitá-lo, ou, ainda, para locais que não disponham de cirurgia laparoscópica.

Todas as pacientes submetidas a tratamento medicamentoso ou expectante devem ser orientadas a realizar histerossalpingografia após o desaparecimento da massa na ultrassonografia.

FUTURO REPRODUTIVO

O futuro reprodutivo pode ser avaliado, de forma indireta, pela histerossalpingografia ou, direta, pelas futuras gestações. Muitos questionam qual a taxa de sucesso verdadeiro das condutas conservadoras, se seria apenas evitar a cirurgia, ou se seria o retorno dos títulos do beta-HCG a valores negativos, ou desaparecimento da massa anexial à ultrassonografia¹⁰, ou a permeabilidade da tuba avaliada por histerossalpingografia ou a ocorrência de uma nova gravidez intrauterina.

Outra indagação é se será justo preservar uma tuba doente, ou pior, se será iatrogênico ressecar uma tuba saudável? Diversos estudos compararam a eficácia da salpingectomia ou da salpingostomia em relação ao futuro reprodutivo. Existe grande controvérsia na literatura, não havendo consenso.

Outros estudos comparam o futuro reprodutivo entre o tratamento clínico e o cirúrgico. Recentes estudos avaliaram o índice de gestação intrauterina após a salpingectomia, salpingostomia e tratamento sistêmico com MTX e obtiveram as seguintes taxas: 44,2, 54,2 e 56,5%, respectivamente¹³. Concluíram que as condutas conservadoras contribuem para um melhor porvir obstétrico.

Casos tratados clinicamente com MTX com valores acima de 5.000 mUI/mL estiveram associados com maior índice de obstrução tubária. Desta forma, as condutas conservadoras como a salpingostomia e o tratamento com MTX devem ser realizadas, de preferência, nos casos com títulos de beta-HCG inferiores a 5.000