

Artigo Original/Original Article

Tratamento da gravidez ectópica não-rupta com metotrexato intramuscular em “dose única”: uma experiência de 5 anos

Medical treatment of non-ruptured ectopic pregnancy using “single-dose” methotrexate: a 5 years experience

Raquel Mota*, Florbela Gomes**, Diogo Ayres-de-Campos***

Hospital de S. João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

ABSTRACT

Objective: To evaluate the success rate of medical treatment of non-ruptured ectopic pregnancy using “single-dose” intramuscular methotrexate.

Methods: Retrospective evaluation of patients admitted over five years to a tertiary-care hospital with the diagnosis of non-ruptured ectopic pregnancy and treated with “single-dose” intramuscular methotrexate.

Results: A total of 114 patients were identified, admitted with the diagnosis of non-ruptured ectopic pregnancy, 21 of whom were submitted to “single-dose” intramuscular methotrexate. Treatment success, defined as the documentation of a decrease in β -hCG concentration to a level inferior to 5 mUI/ml without the need for further intervention, was documented in 13 cases (62%). There seemed to be a tendency towards an improved success rate along the study period.

Conclusion: Overall success rate of “single-dose” intramuscular methotrexate for treatment of non-ruptured ectopic pregnancy was lower than that reported in other series. It is possible that this was due to the fact that staff was less experienced in management of complications, particularly in the beginning of the study period.

INTRODUÇÃO

A gravidez ectópica continua a ser um problema de saúde relevante nos países industrializados, onde se estima que a sua incidência ronde os 11-20 casos por 1000 gestações^{1,2}. Esta entidade mantém-se como a principal causa de morte materna no 1º trimestre de gestação e representa 9-13% do total de mortes relacionadas com a gravidez¹⁻³.

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico que bloqueia a síntese de ADN, e em parte a de ARN, impedindo a divisão celular. Por este motivo os tecidos de grande renovação celular, como o trofoblasto, são muito sensíveis à sua acção. Este fármaco começou a ser utilizado no tratamento da gravidez ectópica não-rupta no início da década de 90, como alternativa ao tratamento cirúrgico. Em casos seleccionados, estão descritas taxas de sucesso que oscilam entre os 71 e

*Interna Complementar de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de S. João

**Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de S. João, Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

***Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de S. João, Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

os 92%⁴. Praticamente em simultâneo foram descritos pelo mesmo grupo de autores esquemas terapêuticos de metotrexato intramuscular em doses múltiplas e em “dose única”. A expressão dose única não é absolutamente rigorosa, já que em cerca de 14% dos casos é necessária uma segunda dose sete dias após a primeira⁵. Apesar da taxa de sucesso do esquema de tratamento com metotrexato em “dose única” ser aparentemente inferior ao esquema das doses múltiplas, esta parece ser a alternativa utilizada na maioria dos centros, por apresentar menos efeitos laterais e ser consequentemente mais bem tolerada⁶.

O tratamento da gravidez ectópica não-rotas com metotrexato intramuscular em “dose única” foi protocolado no nosso hospital em 1998. O objectivo do presente estudo foi a avaliação da taxa de sucesso deste tratamento durante o período 2001-2005.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Neste estudo retrospectivo observacional, procedeu-se ao levantamento de todos os processos clínicos das doentes internadas com suspeita de gravidez ectópica não-rotas entre 1 de Janeiro de 2001 e 31 de Dezembro de 2005, e seleccionados os casos em que o diagnóstico foi confirmado. De acordo com o protocolo vigente no Serviço, o diagnóstico desta entidade baseia-se num dos seguintes critérios: 1- ecografia transvaginal com saco gestacional extrauterino contendo embrião e batimentos cardíacos 2- achados ecográficos sugestivos (líquido livre no fundo de saco de Douglas, massa/saco gestacional extrauterinos com coroa trofoblástica e vascularização de baixa impedância, ausência de saco gestacional intrauterino) e β -hCG sérica superior a 2000 mUI/ml. 3- achados ecográficos suspeitos (iguais aos da alínea anterior) e aumento da β -hCG sérica inferior a 50% ou diminuição inferior a 15% em avaliações seriadas com intervalos de 48 horas.⁷

O tratamento médico com metotrexato foi inicialmente proposto às doentes com bom equilíbrio hemodinâmico; controlo algico; desejo de preservar a fertilidade; função hepática, renal, número de leucócitos e plaquetas normais; saco/massa gestacional inferior a 4 cm de diâmetro e β -hCG inferior a 10 000 mUI/ml. Em Novembro de 2004, perante o

aparecimento de novos dados na literatura científica, os dois últimos critérios foram revistos, passando a excluir-se doentes com β -hCG superior a 5 000 mUI/ml e com batimentos cardíacos fetais visíveis na ecografia transvaginal. Abandonou-se nessa altura o critério do diâmetro máximo do saco/massa gestacional.

Nas doentes que optaram por este tratamento, o metotrexato foi administrado por via intramuscular na dose de 50mg/m², em regime de internamento. Ao 3º e 6º dias pós-tratamento reavaliou-se o nível de β -hCG, função hepática e renal, número de leucócitos e de plaquetas. Nas situações em que ocorria uma diminuição da β -hCG sérica superior a 15% com restantes parâmetros analíticos normais, a doente teve alta hospitalar, mantendo a vigilância em ambulatório. Quando ao 6º dia não se verificava esta diminuição, administrou-se uma segunda dose intramuscular de metotrexato. Ao 9º dia de tratamento realizou-se nova avaliação analítica e caso não se verificasse uma diminuição da β -hCG sérica superior a 15% a doente era proposta para cirurgia. As complicações algicas, hemodinâmicas e analíticas foram orientadas individualmente pelos médicos presentes no Serviço, sob a indicação no protocolo de tratar conservadoramente a dor abdominal, hemorragia vaginal e a evidência ecográfica de líquido no fundo de saco de Douglas. A exploração cirúrgica deveria ser reservada para os casos de ruptura com repercussão marcada no hemograma e/ou compromisso hemodinâmico O protocolo pormenorizado encontra-se publicado⁷.

Definiu-se como sucesso terapêutico a documentação da negatização do nível sérico de β -hCG (valores inferiores a 5mUI/ml) na ausência de necessidade de qualquer intervenção cirúrgica.

RESULTADOS

Foram identificadas 114 doentes com a confirmação do diagnóstico de gravidez ectópica e destas 21 (18,4%) foram submetidas a tratamento com metotrexato intramuscular em dose única. No quadro I estão considerados os resumos dos casos individuais das doentes submetidas a este tratamento.

A média de idade das doentes submetidas a tratamento com metotrexato foi de 29 anos (mínimo 24,

Quadro I. Casos de gravidez ectópica não-rotas tratados com metotrexato intramuscular em “dose única” entre 2001 e 2005. RMA - reprodução medicamente assistida; G-gesta; P-para; C-cesariana; A- abortamento; E- gravidez ectópica; S-sim; N-não; IIU- inseminação intra-uterina; ICSI- injeção intracitoplasmática de espermatozóide

Caso	Ano	Paridade	RMA	Sucesso	Motivo da cirurgia	Observações
1	2001	1G	N	N	Suspeita de ruptura (não confirmada)	β -hCG>5000 mUI/ml Re-internamento
2	2002	4G 2P 1A	N	N	Embriocárdio positivo no 2º dia.	Metade da dose de metotrexato Re-internamento
3	2002	2G 1A	N	N	Ruptura	
4	2002	2G 1P	N	S		
5	2002	3G 1P 1A	IIU	N	Suspeita de ruptura (não confirmada)	
6	2003	2G 1P	N	S		
7	2003	1G	IIU	S		
8	2003	2G 1C	N	S		
9	2004	3G 1P 1A	N	S		
10	2004	2G 1P	N	S		
11	2004	1G	N	S		
12	2004	1G	ICSI	N	Aumento da β -hCG	β -hCG>5000 mUI/ml
13	2004	3G 2A	N	N	Ruptura	β -hCG>5000 mUI/ml
14	2004	2G 1A	N	S		
15	2004	2G 1C	N	S		
16	2004	1G	N	N	Aumento da β -hCG	
17	2005	2G 1A	N	S		
18	2005	1G	N	S		
19	2005	4G 1P 1C 1E	ICSI	S		
20	2005	1G	N	S		
21	2005	1G	ICSI	N	Suspeita de ruptura (não confirmada)	

máximo 36). Oito eram primigestas, quatro tinham tido anteriormente apenas gestações não-evolutivas e as restantes nove tinham pelo menos um parto anterior. A idade gestacional média à data do internamento, contada desde o primeiro dia da última menstruação, foi de 5 semanas e 5 dias (mínimo 2 semanas e 1 dia, máximo 9 semanas; dois casos com idade gestacional desconhecida).

As queixas que levaram as doentes ao hospital foram: dor pélvica isolada num caso, hemorragia genital isolada em sete e uma combinação destes sintomas em doze casos. Uma das doentes encontrava-se assintomática, sendo a suspeita do diagnóstico levantada por uma ecografia obstétrica de rotina.

Seis doentes apresentavam factores de risco conhecidos para gravidez ectópica. Uma doente referia ter sido previamente submetida a uma salpingectomia unilateral devido a esta patologia. Noutros cinco casos havia antecedentes de infertilidade e destes, quatro gestações resultaram de técnicas de reprodução

medicamentosa assistida (duas inseminações intra-uterinas e duas microinjecções intracitoplasmáticas de espermatozóide). Nenhuma doente referiu antecedentes de doença inflamatória pélvica.

A β -hCG sérica média à data do início da terapêutica foi de 2907 mUI/ml, variando entre 610 e 9893mUI/ml. Na ecografia transvaginal foi documentado um saco gestacional extrauterino em quatro casos, uma massa extrauterina em seis, líquido livre no fundo de saco de Douglas num caso e uma combinação de massa extrauterina e líquido livre no fundo de saco de Douglas nos restantes dez.

O sucesso terapêutico foi documentado em 13 das 21 mulheres (62%) submetidas a tratamento médico da gravidez ectópica com metotrexato. Em três dos casos de insucesso, todos tratados antes de Novembro 2004, a β -hCG sérica anterior ao tratamento era superior a 5 000 mUI/ml. Nesta série, o tratamento com metotrexato não foi eficaz em nenhuma das doentes com β -hCG superior a 5 000mUI/ml. Cinco

casos desenvolveram um quadro de dor abdominal grave, acompanhado de decréscimo do hematócrito nos dias seguintes à administração de metotrexato, dois deles após terem tido alta para o domicílio. Por se suspeitar de uma ruptura da gravidez ectópica, optou-se pela intervenção cirúrgica, embora apenas em dois dos casos se tenha confirmado essa complicação. Nos outros três casos constatou-se a presença de hemorragia através do pavilhão da trompa, traduzindo um descolamento/abortamento da gravidez ectópica. Outro dos casos de insucesso apresentava na véspera do tratamento uma β -hCG de 4189 e, por lapso, foi tratada apenas com metade da dose de metotrexato. No dia seguinte foram visualizados batimentos cardíacos no exame ecográfico e conseqüentemente proposto o tratamento cirúrgico. A evolução das taxas de sucesso do tratamento com metotrexato na nossa instituição ao longo dos cinco anos estudados está apresentada no Quadro II.

Quadro II. Taxa de sucesso do tratamento da gravidez ectópica não-rotas com metotrexato intramuscular em “dose única” ao longo dos 5 anos avaliados.

Ano	Nº casos tratados com sucesso/ nº de casos tratados
2001	0/1 (0%)
2002	1/4 (25%)
2003	3/3 (100%)
2004	5/8 (62,5%)
2005	4/5 (80%)

Das 13 doentes tratadas com sucesso, duas (9,5%) necessitaram de uma segunda dose de metotrexato. Para além das dores abdominais, não foi identificado qualquer efeito secundário atribuível à administração de metotrexato. O tempo médio de internamento das doentes submetidas a este tratamento foi de 9,4 dias, valor que inclui os re-internamentos e pós-operatórios dos casos de insucesso. Uma média de 2,75 dias foram dispendidos no esclarecimento do diagnóstico, antes do início do tratamento. O intervalo de tempo necessário para que a β -hCG se tornasse inferior a 5 mUI/ml foi em média de 47,7 dias (mínimo 21, máximo 155 dias).

DISCUSSÃO

A taxa de sucesso obtida em 1993 por Stovall e colaboradores, no estudo pioneiro sobre o tratamento médico da gravidez ectópica com dose “única” de metotrexato, foi de 94%.⁸ Desde então outras séries publicadas referem taxas de sucesso que variaram entre os 78%⁹ e os 92%⁸. Numa meta-análise destes trabalhos publicada em 2003, a taxa encontrada foi de 88%.⁶

No presente estudo obtivemos uma taxa de sucesso (62%) inferior às referidas na literatura. No entanto, os estudos previamente publicados foram realizados em centros com grande experiência neste tratamento, enquanto que neste caso a terapêutica tinha sido introduzida há pouco tempo no Serviço. É de esperar que a introdução de uma terapêutica com elevada incidência de efeitos laterais minor e que envolve a colaboração de todo o staff médico do Serviço, necessite de algum tempo de aprendizagem antes de atingir o seu máximo potencial de eficácia. Talvez a taxa obtida neste estudo seja mais realista nas fases iniciais da utilização da terapêutica. A ausência de outras publicações relatando experiências semelhantes pode ser devida apenas a um viés de publicação, por submissão apenas de estudos que obtêm resultados mais elevados.

Analisando os casos deste estudo em pormenor pode-se verificar que apenas quatro deles podem ser considerados verdadeiros insucessos da terapêutica (dois com subida de β -hCG e dois com ruptura). Todos os restantes podem ser atribuídos a erros de manipulação do fármaco e a dificuldades em abordar os seus efeitos laterais, nomeadamente a algia abdominal e a descida do hematócrito. Recalculando a taxa de sucesso considerando estes casos como bem sucedidos obter-se-ia um valor de 81% (17/21), sobreponível ao de outras séries publicadas.

A intervenção cirúrgica por suspeita de ruptura da gravidez ectópica foi realizada em cinco casos, só se tendo confirmado o diagnóstico em dois deles. Este facto sugere alguma inexperiência na orientação da dor abdominal secundária ao tratamento com metotrexato. A maioria destas doentes refere algum grau de dor abdominal nos dias seguintes à adminis-

tração do fármaco, pensando-se que resulta do processo de abortamento tubar ou da formação de um hematoma com distensão da trompa de Falópio, sendo por isso denominada *dor de separação*. Numa série que avaliou 258 doentes com gravidez ectópica tratada com metotrexato, 53 apresentaram dor abdominal suficientemente grave para necessitar avaliação médica¹¹. Todas as doentes hemodinamicamente estáveis e sem quantidade abundante de líquido livre no abdómen (líquido ausente ou confinado à pelve) foram consideradas para tratamento conservador. Apenas sete destas doentes necessitaram de cirurgia. A presença de dor à descompressão não foi factor de exclusão para o tratamento conservador, embora estivesse presente em 66% das doentes que necessitaram de cirurgia e apenas em 30% daquelas que não necessitaram. Os mesmos autores constataram que as doentes que apresentavam dor abdominal grave tiveram uma diminuição da β -hCG mais rápida do que as que apresentavam apenas dor moderada. Este achado foi interpretado como significando que a dor grave traduz mais provavelmente um processo de abortamento tubar¹¹.

Outro achado frequente nas doentes tratadas com metotrexato é um decréscimo no valor do hematócrito. Segundo o estudo referido no parágrafo anterior, a variação do hematócrito é semelhante nas doentes que necessitaram e que não necessitaram de cirurgia, sendo de 4,4 e 3,5 pontos percentuais, respectivamente¹¹. Parece assim que este factor, por si só, não deverá ser determinante na decisão da intervenção cirúrgica.

A relação custo-benefício do tratamento médico com metotrexato em “dose única” comparativamente à cirurgia laparoscópica foi avaliada em dois ensaios randomizados, sendo os resultados em geral mais favoráveis à primeira. No entanto, este benefício só se verificou quando o tratamento é realizado em regime ambulatorio e a β -hCG sérica é inferior a 1500 mUI/ml, não implicando assim um tempo de follow-up muito prolongado^{12,13}. Após a experiência acumulada ao longo destes últimos anos e com o objectivo de

reduzir os custos associados ao tratamento, o protocolo do Serviço foi alterado no início de 2006, de forma a permitir a vigilância após o tratamento médico com metotrexato em regime de ambulatorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Lewis G, Drife J, editors. Why mothers die 1997-1999. The fifth report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press; 2001.
2. Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, et al. Surveillance for ectopic pregnancy-United States, 1970-1989. MMWR CDC Surveill Summ. 1993;42:73-85.
3. NCHS. Advanced report of final mortality statistics, 1992. Hyattsville: US Department of Health and Human Services, Public Health Services, CDC 1994.
4. Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Brand D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2005 Jun; 192(6):1844-7.
5. Lipscomb G, Brand D, McCord M, Portera J, Ling F. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. Am J Obstet Gynecol 1998;178:1354-8
6. Barnhart KT et al. The medical management of ectopic pregnancy: A meta-analysis comparing a “single dose” and “multidose” regimens. Obstet Gynecol 2003; 101:778
7. Ayres-de-Campos D. Tratamento da gravidez ectópica não rota com metotrexato em dose única. In: Protocolos de Medicina Materno-Fetal (Ayres-de-Campos D, Montenegro N eds). Lidel 2005; p 46-7.
8. Stovall TG, Ling FW. Single dose methotrexate: an expanded clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1993 Jun;168:1759-62
9. Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. Am J Obstet Gynecol 1996 Jun;174(6):1840-6.
10. Thoen LD et al. Medical treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. Fertil Steril 1997 Oct;68 (4):727-30.
11. Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of Separation Pain After Single-Dose Methotrexate Therapy for Ectopic Pregnancy. Obstet Gynecol 1999;93:590-3.
12. Sowter M, Farquhar C, Petrie K, Gudex G. An economic evaluation of single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 2001;108:204-12.
13. Mol B, Hajenius P, Engelsbel S, Ankum W, Hemrika D, Van der Veen F, et al. Treatment of tubal pregnancy in the Netherlands: an economic comparison of systemic methotrexate administration and laparoscopic salpingostomy. Am J Obstet Gynecol 1999;181:945-51.