

TO 0363

PAULO SÉRGIO JOAQUIM

~~201581~~ 212899
errado

**TRATAMENTO DA GESTAÇÃO ECTÓPICA COM
METOTREXATE**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de
Santa Catarina, para a conclusão do Curso de
Graduação em Medicina.**

**FLORIANÓPOLIS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
2005**



03751571

PAULO SÉRGIO JOAQUIM

**TRATAMENTO DA GESTAÇÃO ECTÓPICA COM
METOTREXATE**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a Conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

Presidente do Colegiado de Curso: Prof. Dr. Ernani Lange de S. Thiago

Orientador: Prof. Dr. Alberto Trapani

FLORIANÓPOLIS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

2005

“A experiência de ter um filho inaugura um momento importantíssimo no ciclo vital da mulher e do homem, com grandes repercussões no meio familiar”.

AGRADECIMENTOS

À minha amada esposa, Májida, que em todos os momentos difíceis, com seu jeito meigo e muito amor, me recompôs de toda energia necessária para superar os vários obstáculos desta caminhada.

À minha mãe, pelo seu amor, compreensão e carinho.

Ao meu pai, pelo seu amor, por sua garra e perseverança, que sempre me serviram de inspiração.

Ao meu irmão, pelo seu apoio e amizade.

À tia Bela, pelo carinho e sabedoria transmitidos a todos nós da família.

Ao professor Alberto Trapani, pela ajuda, orientação e principalmente, pelo voto de confiança depositado em minha pessoa, por sua disposição em compartilhar, generosamente, seus conhecimentos e feitos em prol da Saúde.

Aos colegas de trabalho do Serviço de Emergência do HGCR, por sua compreensão e solidariedade neste período de jornada dupla que representou a graduação deste Curso.

A todos os docentes do Curso de Medicina pelo empenho em busca da qualidade do ensino.

Aos homens, mulheres e crianças, que apesar de saber que somos meros aprendizes, confiam a nós suas esperanças de restabelecimento da sua saúde.

SUMÁRIO

Resumo.....	VI
Summary.....	VII
1. Introdução.....	01
2. Objetivo.....	05
3.Método	06
4.Resultados	08
5.Discussão	16
6.Conclusão	23
Normas Adotadas.....	25
Referências.....	26
Apêndice.....	27

RESUMO

Objetivo: avaliar os resultados da aplicação de metotrexate em dose única, 50 mg/m² de superfície corporal, por via intramuscular no tratamento da gravidez ectópica íntegra.

Método: foi realizado um estudo retrospectivo em 52 pacientes com diagnóstico de gravidezes ectópicas íntegra, tratadas com metotrexate. Os principais critérios de inclusão foram: gestação ectópica íntegra, massa anexial com até 4,5 cm de diâmetro, opção pelo tratamento conservador após orientação sobre a possibilidade de tratamento cirúrgico, ausência de contra-indicações para o uso de metotrexate. As pacientes permaneciam internadas até a redução de pelo menos 15% dos títulos iniciais de β hcg, quando recebiam alta com controle ambulatorial semanal. Considerou-se como critério de sucesso de tratamento a obtenção de títulos de β hcg inferiores a 25 mUI/ml, ao contrário, a não regressão dos títulos e a necessidade de laparotomia caracterizou o insucesso do tratamento.

Resultados: o índice de sucesso foi de 92,3%. Em 23,1 % dos casos foi necessário aplicar uma segunda dose de metotrexate. O critério mais significativo de sucesso foi o nível de β hcg inicial. Não houve casos graves de efeito colateral.

Conclusão: Nossos resultados são semelhantes aos encontrados por outros autores. O tratamento conservador com o uso de metotrexate tem demonstrado ser uma boa opção em casos bem definidos.

Palavras chaves: 1. Gravidez Ectópica. 2. Gravidez Tubária íntegra. 3. Metotrexate.
4. Massa anexial

SUMMARY

Objective: evaluate the results of a 50mg/m² corporal surface metotrexate single dose in intramuscular way to the treatment of the pregnancy entire ectopic.

Method: a retrospective study was realized with 52 patients that had diagnosis of entire ectopic pregnancy and were treated with metotrexate. The main inclusion criteria was: entire ectopic gestation, anexial mass with up to 4,5 cm of diameter, option for the conservative treatment after orientation about the possibility of surgical treatment, absence of contraindications for the metotrexate use. The patients become hospitalized until the reduction of at least 15% of initial β hcg titles, and then they were discharged to ambulatory weekly control. The success of treatment was considered when the β hcg titles was smaller than 25 mUI/ml, when the titles values didn't decreased and the need of a laparotomy characterized the unsuccessful of treatment .

Results: the treatment success was obtained in 92,3%, and a second dose of metotrexate was necessary in 23,1% of the cases. The initial β hcg level was the most important success criteria. There was no case of important adverse reaction.

Conclusion: Our results are similar as the obtained by other authors. The conservative treatment with the use of metotrexate showed to be a good option in especial cases.

Key words: 1. Pregnancy ectopic; 2. Unruptured ectopic; pregnancy; 3. Metotrexate;
4. Anexial mass

1. INTRODUÇÃO

A gestação ectópica (GE), é definida como a gestação na qual o processo de implantação do blastocisto, ocorre fora da cavidade uterina¹, atingindo nos últimos vinte anos a proporção de um em cada 100 gestações normais nos EUA, onde é a segunda causa de morte materna e a principal causa no primeiro trimestre ^{2,3}. No Brasil os quadros hemorrágicos variam entre a segunda e terceira causa de óbito materno ⁴.

As implicações da GE para a fertilidade futura são significativas: a taxa total de concepção após uma GE é de 60%, nas gestações que ocorrem depois de uma GE o abortamento espontâneo ocorre em 1/6, e aproximadamente 1/3 é GE recorrente³.

O aumento na incidência de GE tem sido correlacionado com:

- A melhora do tratamento da doença inflamatória pélvica (DIP), que no passado teria deixado a paciente infértil, bem como, um aumento de sua incidência.
- Uso de dispositivos intra-uterinos.
- Aumento de procedimento cirúrgico para o tratamento de doenças da tuba uterina.
- O grande número de esterilizações eletivas.
- A melhora das técnicas diagnósticas.
- Outros fatores, como o uso de drogas, que induzem a ovulação, endometriose, etc³.

A vasta maioria das GE é tubária (95%), sendo 78% na ampola, 12% no istmo e 5% na fimbria. Em 2% apresentam-se cornuais ou intersticiais e em 3% é abdominal, cervical ou ovariana³.

A tríade clássica de sinais e sintomas de GE inclui:

- História de atraso menstrual seguido por sangramento vaginal anormal.
- Dor pélvica ou abdominal.
- Massa anexial dolorosa³

Graças aos avanços da tecnologia ecográfica (ultra-sonografia transvaginal) e dos recursos laboratoriais (dosagem da fração beta do hormônio gonadotrófico coriônico, β hcg), atualmente a GE é diagnosticada precocemente, permitindo o aprimoramento terapêutico, diminuindo a morbidade e mortalidade materna, melhorando o porvir obstétrico das pacientes, desta forma, o tratamento da GE evoluiu de uma cirurgia de emergência com retirada da tuba uterina para uma conduta conservadora com o objetivo de preservar a mesma¹.

Cirurgia conservadora, laparoscopia, conduta expectante e uso de metotrexate são tratamentos conservadores, com boa margem de sucesso, desde que respeitados seus critérios de utilização¹.

O metotrexate (MTX) é um antagonista do ácido fólico, que se liga ao sítio catalítico da diidrofolato-reductase, interrompendo a síntese do nucleotídeo de purina timidilato e dos aminoácidos serina e metionina, desse modo interfere com a síntese do DNA e multiplicação celular^{1, 3, 4}. É na sensibilidade extrema do tecido trofoblástico ao MTX que se baseia sua utilização no tratamento da GE, assim como ocorre na moléstia trofoblástica gestacional⁴.

O uso repetido do MTX é limitado pelos efeitos colaterais, dose e tempo dependente como: leucopenia, aplasia de medula óssea, trombocitopenia, estomatite ulcerativa, diarreia, necrose de hepatócitos, enterite hemorrágica e até mesmo morte por perfuração intestinal^{1,3,4}.

O ácido fólico (fator citrovorum) reduz a incidência destes efeitos colaterais e é geralmente empregado em tratamentos prolongados, entretanto, nem sempre o é necessário, bastando para inibir os efeitos adversos, interromper o tratamento ou diminuir a dosagem⁴. Ainda assim, devem ser realizados hemogramas seriados, dosagem de eletrólitos, testes de função hepática e renal^{3,4}.

O primeiro trabalho empregando dose única de MTX para o tratamento da GE foi descrito por Stovall e col.⁶ em 1991.

Tal estudo foi realizado com 31 pacientes administrando MTX intramuscular (IM) na dosagem de 50 mg/m² de superfície corporal. Todas foram tratadas de forma ambulatorial, explicou-se a elas que um aumento da dor abdominal poderia ocorrer nos primeiros dias após o início do tratamento. O acompanhamento foi realizado com dosagens de β hcg no 1º, 4º e 7º dias após a ministração do MTX. Os casos demonstrando queda de mais de 15% nos valores de β hcg entre o 4º e 7º dia, foram seguidos com dosagens semanais até atingirem títulos inferiores a 12 mUI/ml, se a queda fosse inferior a 15% neste período uma segunda dose de

MTX era aplicada no dia 7. A USG transvaginal foi realizada nos casos sob suspeita de ruptura ou na presença de atividade cardíaca do embrião.

A histerossalpingografia foi solicitada entre o 6º e 9º dia do segundo ciclo menstrual após queda dos títulos de β hcg abaixo de 25 mUI/ml.

Neste trabalho, Stovall e col. obtiveram sem a necessidade de segunda dose de MTX, uma resposta com sucesso de 96,7% e nenhuma apresentou efeitos colaterais.

Stovall e col.⁷ (1993), ampliaram o número de casos tratados com dose única de MTX (50 mg/m²), atingindo um total de 120 pacientes, obtiveram os seguintes resultados: USG transvaginal demonstrando GE em 113 casos (94,2%) e atividade cardíaca em 14 conceptos (11,7%), os títulos de β hcg oscilavam antes do tratamento entre 4421 a 21200 mUI/ml, 06 (5%) pacientes tinham saco gestacional com embrião sem batimentos cardíacos. O tempo médio para o desaparecimento da atividade cardíaca foi de sete dias, variando entre 4 e 12 dias.

Em apenas 04 pacientes (3,3%) ocorreu queda inferior apenas a 15%, o que exigiu uma segunda dose de MTX.

Nenhuma paciente necessitou de uma terceira dose. O tempo médio para o retorno dos níveis de β hcg a valores pré gravídicos nas 113 pacientes (94,2%) tratadas com sucesso foi de 35,5 dias (8 a 76 dias), 07 pacientes (5,8%) necessitaram de cirurgia. O aumento da dor abdominal após o início do tratamento foi observado em 71 pacientes (59,2%). A histerossalpingografia foi realizada em 62 mulheres, a permeabilidade tubária ipsilateral esteve presente em 51 delas (82,3%). Pelo menos uma tuba pèrvia foi observada em 57 pacientes (91,9%).

Quando comparados os dois protocolos, o de múltiplas doses e o de dose única, Stovall e col.^{6,7} concluíram que a dose única era mais vantajosa por ser mais econômica, diminuindo a incidência de efeitos colaterais e ampliando a aceitação das pacientes. O resultado dos tratamentos era semelhante, até em relação ao potencial reprodutivo.

Ao analisarmos a literatura, observamos que, desde que Tanaka e cols.¹⁰ em 1982 utilizaram pela primeira vez o MTX para o tratamento da GE, diversos autores vêm seguindo esta conduta e sempre com sucesso.

É de suma importância, quando estivermos perante um quadro de GE, ter em mente que a conduta que adotarmos estará contribuindo para o futuro reprodutivo da paciente ⁴.

É grande a responsabilidade médica face à aceitação dos novos conceitos e condutas, desvinculando-a do tradicionalismo, contribuindo para eliminar ou diminuir as técnicas mutiladoras⁴.

O trabalho que segue descreve os resultados obtidos no Serviço de Obstetrícia do HU-UFSC, pela aplicação do tratamento conservador da GE íntegra com o uso de MTX, em dose única IM, comparando com dados da literatura.

2. OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL:

O objetivo deste estudo é avaliar os resultados da aplicação de metotrexate em dose única de 50 mg/m² de superfície corporal, por via intramuscular no tratamento da gravidez ectópica íntegra.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever a conduta clínica e os principais resultados obtidos com a aplicação da terapia medicamentosa com MTX no tratamento da GE, e comparar com os dados da literatura.
- Verificar a presença de fatores associados com o sucesso ou insucesso da terapia.

3. MÉTODO

Trata-se de um ensaio clínico não controlado com análise do tipo coorte retrospectiva, realizado no serviço de obstetrícia do HU-UFSC, avaliando todos os casos de gravidez ectópica íntegra, tratados com MTX, no período de fevereiro de 2000 a junho de 2004. Os dados foram obtidos através de pesquisa em prontuários provenientes do SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatístico), e para cada caso de GE tratado com MTX foi preenchido um protocolo, que incluiu variáveis referentes à epidemiologia, diagnóstico, tratamento e evolução desta afecção. Neste período, 52 pacientes foram tratadas com MTX por preencherem todos os critérios de indicação para este tratamento, conforme determina a rotina do serviço, que segue:

- a. O diagnóstico da GE é feito através da história clínica, exame físico e exames subsidiários: dosagem sérica de β hcg e US transvaginal.
- b. Uma vez firmado o diagnóstico de GE, procede-se a avaliação de critérios para decidir pela conduta conservadora com o uso de MTX.
- c. Critérios de inclusão:
 - Gestação Ectópica íntegra.
 - Massa anexial visível, com até 4,5 cm de diâmetro médio.
 - Opção da paciente pelo tratamento conservador, após orientação sobre a possibilidade de tratamento cirúrgico.
 - Ausência de contra indicações para o uso de MTX.
- d. Critérios de exclusão:
 - Gestação Ectópica rota.
 - Desejo da paciente pelo tratamento cirúrgico, mesmo após de iniciar o tratamento conservador.
 - Gestação ectópica em involução espontânea (queda do β hcg antes do uso de MTX.).
 - Presença de contra indicação ao uso MTX.

- Massa anexial maior que 4,5 cm.

As USG transvaginais foram feitas com o aparelho ultrassonográfico do serviço de obstetria, RT-4600 da G&E., em modo B, com o transdutor convexo de 6.5 Hz e 120° de abertura. A rotina do serviço orienta que: na avaliação ultrassonográfica, se determine o diâmetro médio da massa anexial, sendo este um dos principais critérios de inclusão.

As dosagens de β hcg foram realizadas no laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário, que utiliza a tecnologia de quimiluminescência direta. O exame é solicitado no dia da aplicação inicial do MTX, repetida no quarto dia e semanalmente, até níveis inferiores a 25 mUI/ml.

O metotrexate é administrado na dose de 50 mg/m² de superfície corporal, por via intramuscular. Após sete dias, uma segunda dose era indicada, se o nível de β hcg não diminuísse ao menos 15%. Nos casos em que o embrião persistia com atividade cardíaca, a segunda dose de MTX era aplicada diretamente no saco gestacional, através de punção transabdominal guiada pela ultrassonografia.

Ainda de acordo com o serviço de obstetria, as pacientes ficam internadas até a redução de pelo menos 15% do β hcg inicial, quando recebem alta com o controle ambulatorial semanal.

Antes da primeira dose e após sete dias, eram solicitados: Hemograma, creatinina, transaminases, parcial de urina e urocultura.

O critério de insucesso, no tratamento foi baseado na persistência de elevados níveis de β hcg, após a segunda dose de MTX ou no início de sinais e sintomas clássicos de ruptura tubária apurados pela clínica e pelo USG transvaginal; nesta oportunidade foi realizada a laparotomia.

Considerou-se como critério de sucesso de tratamento a obtenção de títulos de β hcg inferiores a 25 mUI/ml.

4. RESULTADOS

4.1 Aspectos relacionados com a epidemiologia da GE

No que se refere aos aspectos epidemiológicos, foram avaliados os seguintes dados: idade, raça, fatores de risco, antecedentes obstétricos.

A idade média das pacientes do estudo foi de 28,4 anos. Para facilitar o estudo dividimos a amostra em faixas etárias conforme mostra a tabela 1.

TABELA 1: Distribuição das pacientes com gravidez ectópicas tratadas com MTX, de acordo com a faixa etária.

IDADE (anos)	n	%
15 - 19	11	21,1
20 - 24	03	5,7
25 - 29	14	26,9
30 - 34	10	19,2
35 - 40	14	26,9
TOTAL	52	100,00

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

Com relação à etnia as pacientes foram distribuídas em raça branca e não branca conforme mostra a tabela 2.

TABELA 2: Distribuição das pacientes com gravidez ectópicas tratadas com MTX, de acordo com a raça.

RAÇA	n	%
BRANCA	43	82,6
NÃO BRANCA	09	17,3
TOTAL	52	100,0

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

Fatores de risco para GE estavam presentes em 19 pacientes (36,6%). Foram verificados três dados prévios da história, e suas associações: Doença inflamatória pélvica (DIP), GE anterior e cirurgia pélvica, conforme mostra a tabela 3.

TABELA 3: Distribuição das pacientes com gravidez ectópicas tratadas com MTX, de acordo com os fatores de risco prévio.

RISCO	n	%
AUSENTE	33	63,4
DIP PRÉVIA	06	11,5
CIRURGIA PÉLVICA PRÉVIA	06	11,5
GE PRÉVIA + CIRURGIA PÉLVICA PRÉVIA	04	7,6
GE PRÉVIA + DIP PRÉVIA	02	3,8
GE PRÉVIA + CIRURGIA PÉLVICA PRÉVIA + DIP PRÉVIA	01	1,9
TOTAL	52	100

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

Em relação aos antecedentes obstétricos, foram formuladas duas tabelas (tabela 4 e 5) que mostram, respectivamente o número de gestações, incluindo a atual e a paridade das pacientes da amostra.

TABELA 4: Distribuição das pacientes com gravidez ectópicas tratadas com MTX, de acordo com o número de gestações.

NÚMERO DE GESTAÇÕES	n	%
I	10	19,3
II	16	30,7
III	14	26,9
≥IV	12	23,1
TOTAL	52	100

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

TABELA 5: Distribuição das pacientes com gravidez ectópicas tratadas com MTX, de acordo com a paridade.

PARIDADE	n	%
0	26	50,0
I	17	32,7
II	04	7,7
III	05	9,6
TOTAL	52	100,0

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

4.2 ASPECTOS RELACIONADOS AO DIAGNÓSTICO.

A média total do diâmetro da massa anexial foi 3,2 cm. Na tabela 6 verificamos que na metade dos casos a massa era inferior a 3,0 cm.

TABELA 6: Distribuição das pacientes com gravidez ectópicas tratadas com MTX, de acordo com o diâmetro médio da massa anexial.

DIÂMETRO	Nº	%
<3,0	26	50,0
3,0 - 4,0	14	26,9
4,1 - 4,5	12	23,1
TOTAL	52	100

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

A grande maioria dos casos (80,8%) apresentava título inicial de β hcg abaixo de 15.000 mUI/ml. A tabela 7 divide os casos por faixas.

TABELA 7: Distribuição das pacientes com gravidez ectópicas tratadas com MTX, de acordo com os valores de β hcg no momento do diagnóstico.

β HCG mUI/ml	n	%
<1500	23	44,2
1500 - 15.000	19	36,6
15.000 - 30.000	06	11,6
>30.000	04	7,6
TOTAL	52	100,0

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

4.3 ASPECTOS RELATIVOS AO TRATAMENTO

Referente ao tratamento propriamente dito, foram formuladas três tabelas que mostram: efeitos colaterais, variação dos títulos de β hcg após a aplicação de MTX e o número de doses de MTX aplicados nessa amostra, conforme segue.

TABELA 8: Distribuição das pacientes com gravidez ectópicas e tratadas com MTX, de acordo com os efeitos colaterais.

EFEITOS COLATERAIS	Nº	%
AUSENTE	43	82,6
PRESENTE*	09	17,4
TOTAL	52	100

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

* NÁUSEAS E VÔMITOS FORAM OS EFEITOS COLATERAIS APRESENTADOS PELAS PACIENTES.

TABELA 9: Distribuição das pacientes com gravidez ectópicas tratadas com MTX, de acordo com a variação dos títulos de β hcg entre o 1º e o 7º dia após a aplicação de MTX.

VARIAÇÃO	Nº	%
ELEVAÇÃO	12	23,1
QUEDA	40	76,9
TOTAL	52	100,0

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

TABELA 10: Distribuição das pacientes com gravidez ectópicas tratadas com MTX, de acordo com o número de doses de MTX.

NÚMERO DE DOSES	Nº	%
01	40	76,9
02	12*	23,1
TOTAL	52	100,0

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

* DOS 12 CASOS QUE NECESSITARAM DE UMA 2ª DOSE DE MTX, EM 02 CASOS FOI APLICADO DIRETAMENTE NO SACO GESTACIONAL, OS DEMAIS CASOS FORAM MINISTRADOS POR VIA IM.

Dos 52 casos, quatro (7,7%) apresentavam imagem anexial do saco gestacional, contendo embrião com atividade cardíaca visível no momento da primeira dose do MTX. Destes, dois permaneciam com atividade cardíaca presente na reavaliação ultrassonográfica após 7 dias. Nestes casos foi realizada a aplicação diretamente no saco gestacional por punção transabdominal.

4.4 SUCESSO NO TRATAMENTO

Para demonstrar o sucesso do tratamento foi formulada uma tabela que aponta o número e percentual de casos de sucesso e insucesso do tratamento (tabela 11).

TABELA 11: Distribuição das pacientes com gravidez ectópicas tratadas com MTX, de acordo com o sucesso do tratamento.

RESULTADOS	Nº	%
SUCESSO	48	92,3
INSUCESSO (LAPAROTOMIA)	04	7,7
TOTAL	52	100

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

4.5 FATORES ASSOCIADOS AO SUCESSO E/OU INSUCESSO DO TRATAMENTO

Para demonstrar a presença de fatores associados ao sucesso do tratamento foi formulado três tabelas que correlacionam o diâmetro da massa anexial, os títulos iniciais de β hcg e a presença de líquido livre na cavidade peritoneal com o sucesso do tratamento, conforme mostram as tabelas a seguir.

Tabela 12: Incidência de sucesso de tratamento da gravidez ectópica com MTX, de acordo com o diâmetro médio da massa anexial:

DIÂMETRO (cm)	TOTAL	SUCESSO		INSUCESSO	
		(n)	(%)	(n)	(%)
<3,0	26	25	96,1	01	3,9
3,0 - 4,0	14	14	100	00	0,0
4,1 - 4,5	12	09	75	03	25
TOTAL	52	48	92,3	04	7,7

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

O índice de sucesso diminuiu quando o diâmetro médio da massa anexial era maior que 4,0 cm, com 25% de falha, contra 2,5% (apenas um caso), quando a imagem anexial era menor que 4,0 cm ($p = 0,006$).

TABELA 13: Incidência de sucesso no tratamento da gravidez ectópica com MTX, de acordo com os valores de β hcg, no momento do diagnóstico:

β HCG (mUI/ml)	TOTAL (n)	SUCESSO		INSUCESSO	
		(n)	(%)	(n)	(%)
<1.500	23	23	100	0	0
1.500 - 15.000	19	19	100	0	0
15.000 - 30.000	06	04	66,6	02	33,4
>30.000	04	02	50	02	50
TOTAL	52	48	92,3	04	7,7

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

O índice de sucesso foi absoluto, quando o β HCG encontrava-se abaixo de 15.000 mUI/ml. A incidência de falha aumenta, com o aumento do nível de β HCG, chegando a 50% quando acima de 30.000 mUI/ml ($p < 0,001$)

Tabela 14: Incidência de sucesso no tratamento da gravidez ectópica com MTX, de acordo com a presença de líquido livre na cavidade peritoneal.

QUANTIDADE DE LÍQUIDO LIVRE	SUCESSO		INSUCESSO		TOTAL (n)
	(n)	(%)	(n)	(%)	
AUSENTE	30	100	0	0	30
DISCRETA	14	77,7	04	22,3	18
MODERADA	04	100	0	0	04
TOTAL	48	92,3	04	7,7	52

FONTE: SAME, HU/UFSC, No período fevereiro de 2000 a junho de 2004.

A presença ou não de líquido livre na cavidade abdominal e sua quantidade, não foi significativo para definir o sucesso.

5. DISCUSSÃO

5.1- ASPECTOS RELACIONADOS COM A EPIDEMIOLOGIA DA GRAVIDEZ ECTÓPICA

Referentes aos aspectos epidemiológicos, foram avaliados os seguintes dados: idade, raça, fatores de risco para GE e antecedentes obstétricos. Em relação à idade materna, de acordo com a tabela 1, observamos que a maior frequência de GE ocorreu nas faixas etárias entre 25 a 29 anos e 35 a 40 anos, com 26,9% em ambos os casos.

A distribuição dos casos segundo a faixa etária comporta-se como uma distribuição do tipo normal, sendo que, a maioria das pacientes (73%), encontra-se com a idade entre 25 e 40 anos.

A média de idade das pacientes foi de 28,4 anos, desvio padrão de 7,4 (oscilando de 15 a 40 anos), enquanto que, Stovall e col.⁷, em 1993, quando avaliaram 120 pacientes com GE íntegra, obtiveram idade média de grupo de $26,1 \pm 6,2$ anos (variando entre 16 e 38 anos).

A tabela 2 demonstra os resultados apurados em relação à raça, onde 82,6% são brancas e 17,3% não brancas.

Quando confrontamos estes dados com os apurados no trabalho de Nederlof e col.¹¹, 1990, onde 877.400 casos de GE foram distribuídos segundo a raça, encontramos 70,6% de mulheres brancas e 29,4% de não brancas, portanto, em ambos os levantamentos, a incidência foi maior em brancas.

Em relação aos antecedentes de risco de GE, descritos na tabela 3, podemos observar que a maioria das pacientes (63,4%) não apresentou fatores de risco para GE. Contudo em 36, % das pacientes ao menos um fator de risco foi referido.

Referente aos antecedentes obstétricos (tabelas 4 e 5) os resultados foram: primigestas 19,2%, secundigestas 30,7%, tercigestas 26,9% e com 4 ou mais gestações 23,07%. A média de gestações foi de 2,5% (oscilando de 1 a 5 e DP de 1,1), enquanto que Stovall e col.⁷

(1993), encontraram uma média de gestações de $3,2 \pm 1,6$, variando de 1 a 8 gestações, segundo os dados de número de gestações mostrados, a maioria das pacientes (80,6%) apresentavam duas ou mais gestações, entretanto, se observarmos os dados de paridade (tabela 5) vamos notar que 50% das pacientes da amostra eram nulíparas, o que demonstra a importância do tratamento conservador da GE.

5.2 ASPECTO RELACIONADO AO DIAGNOSTICO

O diagnóstico da GE íntegra, nem sempre é feito com facilidade, neste estudo lançamos mão da USG transvaginal e dosagem sérica de β hcg para a definição do diagnóstico.

Em relação à dosagem sérica do β hcg é importante reconhecer como valor discriminatório de β hcg os títulos superiores a 1000 – 2000mUI/ml, segundo Nyberg e col.¹², 1981, para os quais deve-se observar o saco gestacional intra-uterino, no USG transvaginal. Stovall e col.⁷ em 1993, denominaram esta propedêutica de diagnóstico algorítmico de GE, por ser baseado apenas no valor numérico dos exames sorológicos, antes mesmo de visualizar pela USG, a massa anexial.

O papel do USG transvaginal no diagnóstico de GE é duplo: pois tanto identifica a ausência de gravidez tópica, como nos permite visualizar a massa anexial, que pode corresponder a uma GE⁴. A rotina do Serviço de Obstetrícia do HU considera como critério de exclusão, massa anexial maior que 4,5cm, assim foi realizado à mensuração da massa anexial em todos os casos, que, conforme a tabela 5 foram: diâmetro menor que 3cm (50%), entre 3 e 4cm (26,9%) e de 4 a 4,5 cm (23,07%). A média foi de 3,2 cm.

Um dos exames mais importantes para firmar o diagnóstico de GE é a dosagem do β hcg. A tabela 6 mostra os valores da dosagem do β hcg obtidos no momento do diagnóstico, onde, 44,2% da amostra apresentou títulos de β hcg <1500mUI/ml, 36,53% valores entre 1500 a 15000mUI/ml e 11,53% valores entre 15000 e 30000mUI/ml, 7,6% valores entre >30000, mediana de 2026 com primeiro quartil de 886 e segundo quartil, 7417,2.

O índice de Elito-Camano¹⁶ pode ser utilizado na seleção das pacientes que irão ser submetidas ao tratamento conservador com MTX, para minimizar falhas terapêuticas.

O índice de Elito – Camano (apêndice 1) é determinado pela análise de cinco parâmetros:

- Níveis de β hcg no momento do diagnóstico;
- Diâmetro da massa anexial;
- Aspecto ultrassonográfico da massa anexial;
- Quantidade de líquido livre na cavidade peritoneal;
- Avaliação do fluxo trofoblástico.

Este índice, não foi utilizado nesta amostra de casos, pois o aparelho de USG do Serviço de Obstetrícia não dispõe de Doppler color.

5.3 ASPECTOS RELATIVOS AO TRATAMENTO

O tratamento conservador da GE com MTX, dose única, de 50 mg/m² via IM, descrito na literatura, como tão efetivo quanto o tratamento com doses múltiplas^{6,7}, além do que o emprego de concentrações menores de MTX dispensa o uso de fator citrovorum, simplificando o acompanhamento e reduzindo custos⁴. A dose única de MTX elimina praticamente os efeitos colaterais, além de aumentar a segurança e aceitação por parte da paciente⁴.

Os relatos de efeitos colaterais do MTX, como gastrites, estomatites, aumento das enzimas hepáticas, leucopenia, trombocitopenia não foram encontrados neste presente estudo. Isto reforça a segurança do uso do MTX, empregado no tratamento da GE. Apenas 09 pacientes apresentaram efeitos colaterais, que foram: náusea e vômitos, sintomas estes, que podem ou não ter sido induzidos pela droga. A expressiva maioria dos casos, 82,6%, não apresentou efeitos colaterais. Das 12 pacientes que receberam uma segunda dose de MTX, apenas 03 apresentaram náusea e vômito.

Julgamos imperativo considerar que em nossa óptica um dos exames mais importantes no tratamento medicamentoso da GE íntegra é a dosagem sérica do β hcg, tanto no momento do

diagnostico como no acompanhamento dos casos, após a aplicação do metotrexate, pois todo o controle está embasado na dosagem sérica, sendo fundamental interpretar seus resultados.

Fernandez & Bourget¹³, em 1992, num estudo com 95 pacientes submetidas a tratamento medicamentoso para GE, elaboraram uma curva que demonstra o comportamento do β hcg, após o tratamento. O percentual, de 100%, foi estabelecido como o valor inicial de β hcg, antes de ser iniciado o tratamento com MTX. É interessante observar que, na primeira semana, há um aumento nos níveis de β hcg, que só retornam ao valor inicial (100%) após cerca de 8 dias. Esta elevação pode chegar até 25% do valor inicial e se deve à dois fatores: a aceleração inicial do metabolismo do β hcg pelo MTX, e à destruição trofoblástica celular que aumenta o “pool” sistêmico.

O conhecimento dessa evolução inicial da concentração do β hcg evita intervenções desnecessárias, na primeira semana pós-tratamento. No caso de não haver declínio na concentração de β hcg, após a primeira semana, ou de a evolução diferir da curva apresentada, pode-se adicionar mais uma injeção IM de MTX^{4,13}.

Segundo os mesmos autores, o retorno aos valores pré-gravídicos (< 10mUI/ml) do β hcg ocorre em cerca de 30 dias¹³. Ressaltam que é importante realizar uma dosagem controle no 2º, 5º e 10º dias após a administração da droga e depois, semanalmente, até o retorno aos valores pré-gravídicos^{4,13}.

A rotina do Serviço de Obstetrícia do HU, UFSC, orienta que com o diagnóstico da GE, seja dosado o β hcg antes de ministrar o MTX, sendo repetida a operação no 4º dia e semanalmente após o início da medicação.

Avaliamos a variação dos títulos de β hcg entre o 1º e o 7º dias após a ministração do MTX (Tabela 8), e verificamos que, em 23,07% dos casos, ocorreu uma elevação dos títulos, sendo que 76% deles apresentou queda dos valores.

Não foi observado queda rápida dos valores de β hcg após a aplicação de MTX, com títulos inferiores a 25 mUI/ml, no 4º dia após o medicamento. Nestas situações, poderíamos questionar a eficácia da medicação, pois estes casos poderiam evoluir para a cura espontânea, sem o emprego da droga.

Segundo Stovall e col.⁶ (1991) um dos critérios mais importantes para saber se um caso está evoluindo bem, após o tratamento com o MTX, é avaliar a variação da porcentagem dos

títulos de β hcg entre o 4º e o 7º dias após a ministração da droga. Se esta variação, em porcentagem, superar os 15%, provavelmente haverá evolução satisfatória. Por outro lado, quando a queda dos títulos de β hcg, forem inferiores à 15%, as pacientes devem receber nova dose de MTX^{1,4}. Em nosso estudo, observamos que, 76,9% dos casos apresentaram queda superior a 15% sendo que apenas 12 pacientes (23,7%) necessitaram de aplicação de uma 2ª dose de MTX, por apresentarem redução inferior a 15% e ou ao contrário apresentarem elevação, sendo que das 12 pacientes que receberam uma segunda dose de MTX apenas 01 paciente evoluiu desfavoravelmente.

5.4 -SUCESSO DO TRATAMENTO

O sucesso do tratamento, de acordo com os parâmetros preestabelecidos, caracterizou-se pela queda dos títulos de β hcg, aos níveis pré-gravídicos (<25mUI/ml), ao contrário, a não regressão dos títulos e a necessidade de laparotomia, devido a ruptura tubária, conferiu o insucesso do tratamento.

Neste estudo foi obtido conforme tabela 10, sucesso de tratamento em 48 pacientes (92,3%), enquanto o insucesso do tratamento, caracterizado pela laparotomia ocorreu em 4 pacientes (7,6%).

Stovall e col.^{6,7} apresentaram índices de sucesso, ao realizarem o tratamento sistêmico com MTX, 96,7% e 94,2% respectivamente.

O diâmetro da massa anexial, os níveis de β hcg no momento do diagnóstico, bem como a quantidade de líquido livre na cavidade peritoneal, são considerados parâmetros importantes para obtenção de bons resultados terapêuticos com MTX. Sendo assim, nas tabelas 12, 13 e 14, foi feita uma correlação destes parâmetros com o sucesso e insucesso da terapia, que mostraram eficácia terapêutica de 96,1% nos casos de massa anexial com diâmetro < 3,0cm; 100% (3 – 4,0cm) e 75% (4,1 – 4,5cm). Já quanto aos níveis de β hcg, foi obtido 100% de sucesso com níveis <1500; 100%(1500-15000); 66%(15000-45000); 50%(>45000). No que se refere à quantidade de líquido livre na cavidade, foi obtido 100% de sucesso quando ausente; 77,7% quando discreto e 100% quando moderado.

Os casos de insucesso do tratamento apresentaram as seguintes mensurações da massa anexial: 4,3, 4,3, 4,4 e 2,6cm. O diâmetro da massa anexial representa ainda, um dos principais fatores de seleção de pacientes à terapêutica sistêmica com MTX. Caraballo & Dososo, 1998¹, notaram que quanto menor o diâmetro da massa anexial, maior a possibilidade de sucesso terapêutico, ao passo que outros autores^{14,15}, não constataram esta correlação. A tendência mais seguida atualmente é utilizarmos o MTX para pacientes com GE, cuja massa anexial não ultrapasse o diâmetro de 3,0 a 3,5cm.

Em relação ao aspecto da formação anexial na USG, estudos mostram que o resultado do tratamento varia de acordo com o aspecto da imagem¹. Elito Jr⁴, 1995, empregando o MTX, observou 100% de sucesso terapêutico na presença de hematossalpínge (massa sólida de ecogeneidade complexa, com áreas hiper e hipoecóicas irregulares), 20% quando a massa anexial apresentava aspecto de anel tubário (saco gestacional com embrião sem batimentos cardíacos ou sem embrião e com vesícula vitelina).

A grande maioria dos autores reconhece que a presença de embrião vivo está associada ao insucesso terapêutico^{4,14,15,16}.

Potter et al.¹⁷, 2003, em sua pesquisa observaram que, a presença de saco gestacional com vesícula vitelina está mais associada à falha de tratamento.

Em relação aos valores iniciais de β hcg, os casos de insucesso tiveram, respectivamente, valores: 15.610, 67.214, 61.000 e 21.000mUI/ml.

A dosagem da fração beta do hormônio gonadotrópico coriônico já demonstrou ser ferramenta importante na definição do tratamento da GE com MTX, entretanto, não constatamos consenso a respeito do valor de corte do β hcg para indicação desta terapia. Sauer et al¹⁸, 1987, indicaram o MTX para pacientes com valores de β hcg até 59.500mUI/ml. Em 2002, numa revisão do Cochrane realizada por Hajnenius et al¹⁹, a terapêutica medicamentosa somente foi recomendada quando o β hcg fosse inferior a 3.000mUI/ml.

Olofsson et al²⁰ em 2001, não observaram relação entre os valores de β hcg e os resultados do tratamento com MTX da GE.

O uso sistêmico do metrotexate, na assistência à GE íntegra e incipiente alterou o rumo da tococirurgia tradicional de mais de um século desta doença. A nova conduta é mais prática, pouco agressiva e culmina atingindo seu objetivo principal, o de preservar a capacidade

reprodutiva das pacientes, evitando uma intervenção cirúrgica bem como as complicações desta⁴.

6. CONCLUSÃO

A distribuição dos casos, segundo a faixa etária, comporta-se como uma distribuição do tipo normal, sendo que a maioria das pacientes (73%) encontra-se com idade entre 25 e 40 anos, que reflete um período da vida de grande atividade sexual e conseqüentemente maior exposição a riscos de DST e, por conseguinte gravidez ectópica.

Referentes aos antecedentes de risco de GE, observamos que a maioria das pacientes (63.4%) não apresentaram fatores de risco para GE, contudo em 36,6% das pacientes apresentaram pelo menos um fator de risco e que condiz com a etiologia descrita na literatura.

Em relação aos antecedentes obstétricos concluímos, que a aplicação da terapia conservadora com MTX nesta amostra foi de grande valia, pois 50% das pacientes eram nulíparas.

Sobre os efeitos colaterais, as pacientes não apresentaram nenhum efeito colateral grave, apenas náuseas e vômitos sendo estes dois sintomas muito comuns no primeiro trimestre da gravidez, fica difícil estabelecer se foi em função da medicação ou se é da própria gestação.

O índice de sucesso diminuiu consideravelmente quando o diâmetro médio da massa anexial ultrapassou os 4,0 cm, apresentando 25% de falha, contra os 2,5% (apenas um caso), quando a imagem anexial era menor que 4,0 cm ($p = 0,006$).

O sucesso do tratamento com MTX foi absoluto, quando o β HCG encontrava-se abaixo de 15.000 mUI/ml, a partir deste foi visto que a incidência de falha aumentou, com a elevação do nível de β HCG, chegando a 50% quando acima de 30.000 mUI/ml ($p < 0,001$)

Os resultados obtidos com o tratamento da GE com MTX são concordantes ou melhores do que as literaturas pesquisadas, sugerindo que a conduta clinica adotada no serviço de obstetrícia do HU/UFSC é adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberto Soares, Elito Jr., Luiz Camano. Controvérsias na indicação do Metotrexate para o tratamento medicamentoso da gravidez ectópica. *Fêmnia*, junho 2004, v. 32, pág.359 -363.
2. Centers for disease control and prevention. Ectopic pregnancy–United States 1990-1992; *MMWR* 1195; 44:46-8.
3. Mona Sadek, Jean Anderson. Manual de Ginecologia e Obstetrícia do Johns Hopkins, 2ª edição, 2004, pág. 199 a 207.
4. Elito Junior J. O metotrexate no tratamento sistêmico da prenhez ectópica íntegra incipiente (tese). São Paulo, Unifesp/EPM, 1965.
5. Kyung Koo Han, Elito Jr., Luiz Camano. Conduta expectante para gravidez tubária íntegra. *RPGO*, v. 21, nº 8, 1999. Pág. 465–470.
6. Stovall, T. G.; Ling, F. W.; Gray, L. A. - Methotrexate treatment of unrupture ectopic pregnancy. A report of 100 cases. *Obstet. Gynecol.*, 77:749, 1991.
7. Stovall, T. G.; Ling, F. W. Medical Management of ectopic pregnancy. *Extrauterine pregnancy*, 13: 249-69, 1993.
8. Elito Jr., J., Uchiyama, M. N.; Camano, L. – Tratamento sistêmico da prenhez ectópica íntegra com metotrexate. *Anais do XVI Congresso Brasileiro de Reprodução Humana.*, 1: 16, 1994.
9. Medeiros, F. C. ; Rodrigues, F. E. ; Oliveira, M. F.; Almeida, F. M. L.; Seabra, M.C.; Medeiros, M. A. S.; Oliveira, F. C.–Tratamento da gravidez ectópica íntegra com metotrexate parenteral – relato de cinco casos. *Ginecologia e Obstetrícia Atual.*, 3: 31-4, 1994.
10. Tanaka, T.; Hayashi, H.; Kutsuzawa, T.; Fujimoto, S.; Ichinoe, K. – Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil. Steril.*, 37: 851-5, 1982.
11. Nederlof, K. P.; Lawson, H. W.; Saftlas, A. F.; Atrash, H. K.; Finch, E. I. – Ectopic pregnancy surveillance, United Staes, 1970 – 1987. *MMWR*,39: 9 – 12, 1990.

12. Nyberg. D. A.; Mack, L. A.; Lang, F. C.; Brooke, Jr. – Early pregnancy complications: Endovaginal sonographic findings correlated with human chorionic gonadotropin levels. *Radiology.*, 167: 619 – 23, 1988.
13. Fernandez, H.; Bourget, P. – Medical treatment of ectopic pregnancy. *Contracept. Fertil. Sex.*, 20: 511 – 9, 1992.
14. Lipscomb GH, Maccord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999; 341: 1974-8.
15. Bai SW, Lee JS, Park JH, Kim JY, Jung KA, Kim SK, Park KH. Failed methotrexate treatment of cervical pregnancy. Predictive factors. *J Reprod Med* 2002; 47: 483-8.
16. Elito Junior J, Reichmann AP, Uchiyama MN, Camano L. Predictive score for systems treatment of unruptered ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 67:75-9.
17. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1192-4.
18. Sauer MV, Gorrill MJ, Rodi IA, et al. Nonsurgical management of unruptered ectopic pregnancy: an extended clinical trial. *Fertil Steril* 1987; 48: 752-5.
19. Hajenius PJ, Mol BWJ, Bossuyt PNM, Ankum WM, Van Der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford, 2202.
20. Olofson JI, Poroma IS, Ottander U, Kjellberg L, Damber M. Clinical and pregnancy outcome following ectopic pregnancy; a prospective study comparing expectancy, surgery and systemic methotrexate treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 744-9.
21. Bonilla-Musoles FM, Ballester MJ, Taring JJ, Raga F, Osborne NG, Pellicer A. Does tansvaginal color Doppler sonography differentiate between developing and involuting ectopic pregnancies? *J Ultrasond Med* 1995; 14:175-81.

NORMAS ADOTADAS

As normas adotadas para confecção deste trabalho foram determinadas pelo colegiado do curso de graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, através da resolução nº 001/2001.

APÊNDICE

Índice de Elito-Camano

Parâmetros	Pontuação		
	0	1	2
βhcg mUI/ml	> 5.000	1.500 – 5.000	< 1.500
	Embrião vivo	Anel tubário	Hematossalpínges
Diâmetro da massa anexial em cm	> 4,0-5,0	3,0-4,0	<3
Líquido livre	Acentuada	moderada	Discreta
Doppler	Elevado risco	Médio risco	Baixo risco

Nota 0 = prognóstico ruim

Nota 2 = parâmetros favoráveis

Nota 1= situações intermediárias

Pacientes com nota superior a 5 evoluirão com sucesso de 95%.

03751571



03751571