

METOTREXATO NA GRAVIDEZ ECTÓPICA

METHOTREXATE IN ECTOPIC PREGNANCY

BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA GUIMARÃES^{1*}, KARINNE NANCY SENA ROCHA¹, RONAN MARRA BORGES², LUANNA CARNEIRO PEREIRA³, LUCAS TERENCE NOGUEIRA MARTINEZ¹, RAYSSA CRISTINA FONSECA DINIZ⁴

1. Acadêmico do curso de graduação do curso Medicina da Faculdade de Minas-BH; 2. Acadêmico do curso de graduação de Medicina da Faculdade ITPAC PORTO 3. Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Unirg-Gurupi; 4. Médica, Graduada do Curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano;

Faculdade de Minas (FAMINASBH) Av. Cristiano Machado, 12001 – Vila Cloris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007.
bernardocsg1@gmail.com

Recebido em 14/08/2019. Aceito para publicação em 19/09/2018

RESUMO

A gravidez ectópica é uma condição potencialmente fatal, remete a uma gravidez fora da cavidade uterina. Aproximadamente 96% da gravidez ectópica ocorre na tuba uterina. Existem diferentes formas de tratamento, a taxa global de sucesso do tratamento médico em mulheres adequadamente selecionadas é de em média 90%. A abordagem cirúrgica é a base do tratamento, mas na prática atual, algumas mulheres são candidatas à terapia com Metotrexato (MTX) em casos individualizados e selecionados, isso se dá devido aos avanços em relação ao diagnóstico precoce. O MTX inibe a síntese de DNA e a reprodução celular, principalmente em células ativamente proliferativas. Podemos concluir perante a avaliação das evidências que na prática atual, o tratamento com metotrexato é preferido para pacientes adequadamente selecionados.

PALAVRAS-CHAVE: Gravidez ectópica, metotrexato, saúde da mulher, terapia farmacológica.

ABSTRACT

Ectopic pregnancy is a potentially fatal condition; it refers to a pregnancy outside the uterine cavity. Approximately 96% of ectopic pregnancy occurs in the uterine tube. There are different forms of treatment, the overall success rate of medical treatment in properly selected women is on average 90%. The surgical approach is the basis of the treatment, but in current practice, some women are candidates for methotrexate therapy (MTX) in individualized and selected cases, due to advances in early diagnosis. MTX inhibits DNA synthesis and cell reproduction, especially in actively proliferative cells. We can conclude from the evaluation of the evidence that in current practice, methotrexate treatment is preferred for suitably selected patients.

KEYWORDS: Ectopic pregnancy, methotrexate, women's health, pharmacological therapy.

1. INTRODUÇÃO

A gravidez ectópica é uma condição potencialmente fatal, remete a uma gravidez fora da cavidade uterina. Aproximadamente 96% da gravidez ectópica ocorre na tuba uterina¹, mas outros locais também são possíveis como a região cervical, intersticial (conhecida também como cornual; uma gravidez localizada no segmento proximal da trompa de falópio que é incorporado dentro da parede muscular do útero), cicatriz de histerotomia (por exemplo, em mulheres com parto cesáreo prévio), intramural, ovariana ou abdominal. Além disso vale ressaltar, em casos raros, uma gestação múltipla pode ser heterotópica (incluir uma gravidez uterina e extrauterina). Existem diferentes formas de tratamento, a taxa global de sucesso do tratamento médico em mulheres adequadamente selecionadas é de em média 90% ². A abordagem cirúrgica é a base do tratamento, mas na prática atual, algumas mulheres são candidatas à terapia com Metotrexato (MTX) em casos individualizados e selecionados, isso se dá devido aos avanços em relação ao diagnóstico precoce. Algumas mulheres são submetidas a terapia cirúrgica por escolha ou por necessidade se o paciente não for candidato a outras opções de tratamento, se houver suspeita de ruptura tubular ou se outras opções falharem⁴.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho caracteriza-se como um estudo secundário do tipo revisão bibliográfica e refere-se ao uso de Metotrexato na Gravidez Ectópica.

Como fontes de informações foram utilizados artigos relacionados ao tema indexados no *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde do Brasil (BVS), *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLARS) por meio do PubMed, *Uptodate*, *Conchrane Library*, utilizando, em inglês e português, os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Gravidez ectópica, metotrexato, saúde da mulher, terapia farmacológica.

Foram utilizadas publicações em um número de 24 artigos entre os anos de 1978 e 2013, relevando-se o que há de mais atual.

3. DESENVOLVIMENTO

Farmacologia Clínica do Metotrexato

O Metotrexato (MTX) é um antagonista do ácido fólico também utilizado no tratamento de neoplasias, psoríase grave e artrite reumatoide. Ele inibe a síntese de DNA e a reprodução celular, principalmente em células ativamente proliferativas, como células malignas, células fetais e trofoblásticas. Aproximadamente 90% de uma dose intravenosa (IV) de MTX é eliminado pelos rins. O tratamento na gravidez ectópica consiste no uso de uma dose intermediária (50 mg / m² ou 1mg /kg). Doses baixas (7,5 a 25 mg por semana) são tipicamente usadas para tratar distúrbios reumatológicos. MTX em alta dose (≥ 500 mg / m²) é usado para tratar algumas malignidades. Alguns protocolos, recomendam a administração de ácido folínico (leucovorina, também chamado de N5-formil-tetrahidrofolato e fator citrovorum) são administrados em combinação com o MTX para minimizar os prejuízos do bloqueio metabólico induzido pelo fármaco ⁵. A via de administração do MTX pode ser sistemicamente (intravenosa, intramuscular ou oral) ou por injeção local direta no saco gestacional da gravidez ectópica por via transvaginal ou laparoscópica. A administração intramuscular é a via mais comum para o tratamento da gravidez tubária ⁴. Os efeitos colaterais são geralmente moderados e autolimitados. Os efeitos adversos mais comuns são estomatite e conjuntivite. Outros feitos considerados raros incluem gastrite, enterite, dermatite, pneumonite, alopecia, elevação de enzimas hepáticas e supressão da medula óssea. Dados de estudos mostram que aproximadamente 30% dos pacientes no protocolo de dose única terão efeitos colaterais. ¹

Terapia Farmacológica

O MTX é o principal agente utilizado como tratamento preferencial para a gravidez ectópica. O diagnóstico para indicação do tratamento farmacológico é clínico e além disso é necessário que a mulher preencha os critérios de seleção para a terapia. Desse modo são necessárias as seguintes características: não haver nenhuma atividade cardíaca fetal detectada na ultrassonografia transvaginal, a candidata deve estar disposta e capaz de cumprir o acompanhamento pós-tratamento e com acesso a serviços médicos de emergência dentro de um prazo razoável em caso de ruptura de trompas de falópio, não haver contraindicações para a terapia com MTX, deve estar hemodinamicamente estável e concentração sérica de gonadotrofina coriônica humana beta (hCG) ≤ 5000 mUI / mL ⁶. Por outro lado, algumas mulheres não são indicadas para o tratamento e devem ser tratadas cirurgicamente de acordo com as seguintes

características contraindicadas: Alterações clínicas importantes nos valores laboratoriais hematológicos, renais ou hepáticos, instabilidade hemodinâmica, suspeita de fatores de risco para ruptura iminente ou contínua de massa ectópica (por exemplo, dor pélvica ou abdominal ou evidência de sangramento intraperitoneal sugestivo de ruptura), gravidez heterotópica com gravidez intrauterina, contraindicações ao MTX. Mulheres com insuficiência renal, uma dose única de MTX pode levar à morte ou a complicações graves, incluindo supressão da medula óssea, síndrome do desconforto respiratório agudo e isquemia intestinal. Doenças renais e hepáticas podem retardar o metabolismo do MTX, resultar em pancitopenia, distúrbios da pele e mucosa. O MTX, especialmente com administração crônica, tal como para aqueles com psoríase ou artrite reumatoide, pode ser hepatotóxico. A hipersensibilidade ao MTX, amamentação, imunodeficiência, doença pulmonar ativa ou úlcera péptica também são contraindicados. O MTX pode estar associado também à toxicidade pulmonar e essa toxicidade é maior em mulheres com comprometimento imunológico e naquelas pacientes com úlceras pépticas, o MTX pode piorar o quadro. Vale ressaltar que mulheres que são candidatas à terapia cirúrgica ou médica, as características dos pacientes que aumentam o risco de complicações perioperatórias são contraindicações relativas à cirurgia ^{7,8,9}.

4. DISCUSSÃO

O protocolo clínico orienta a realização de um teste pré-tratamento, pois o primeiro passo é excluir gravidez intrauterina. Para isso é necessária uma avaliação detalhada com uma história e exame físico que ofereça dados que excluam as contraindicações aos MTX. Dentro do contexto de avaliação diagnóstica devem ser pedidos exames laboratoriais e de imagem como: Gonadotrofina coriônica beta humana sérica (hCG), ultrassonografia transvaginal, tipo sanguíneo (para determinar a necessidade de imunoglobulina anti-D em mulheres que são Rh (D) negativas), hemograma completo, testes de função renal e hepática (para avaliar as contraindicações à terapia com MTX) ¹¹. Estudos mostram que mulheres com gravidez ectópica tubária tratadas com MTX, sugerem um regime de dose única ao invés de dose múltipla. Uma abordagem inicial com terapia de dose única tem uma taxa global de resolução relatada na literatura de aproximadamente 90%, ao passo que abordagem de doses múltiplas parecem causar mais efeitos colaterais ^{12,13}. Os usos de terapia com doses múltiplas são recomendados para gravidez intersticial ou cervical ¹⁴. O protocolo de dose única recomenda administração IM de MTX, alguns pacientes necessitam mais de um ou duas doses ². No dia 01 é administrado o MTX e realização do exame hCG deve ser medido ¹⁵. A dose é de 50 mg/m² de superfície corporal ¹⁶. Nos dias 04 e 07 é realizada um novo exame de concentração sérica de hCG ¹⁷. Havendo uma diminuição inferior a 15% do hCG entre

os dias 04 e 07, é administrada uma segunda dose de MTX 50 mg / m² IM. É comum observar um aumento nos níveis de hCG do dia 01 ao dia 04, isso se deve a produção de hCG pelo sincitiotrofoblasto, apesar da interrupção da produção pelo citotrofoblasto¹⁷. Se uma dose adicional de MTX for indicada, não é necessário repetir o teste de laboratorial (hemograma completo, testes de função renal e hepática); não há dados que sugiram que uma dose de MTX altere os resultados desses testes¹⁸. O resgate com ácido fólico não é necessário para mulheres tratadas com o protocolo de dose única. Em casos raros em que o hCG reduz < 15% são oferecidos no máximo 3 doses, entre medições semanais. Após a terceira dose é realizado uma salpingostomia (remoção da trompa de falópio) ou salpingectomia (incisão do tubo para remover a gestação tubária, mas deixando o restante do tubo intacto) laparoscópica¹⁹.

O regime de dose múltipla consiste na administração de MTX (1 mg / kg por dia IM ou IV) nos dias 01, 03, 05 e 07 e Leucovorina IM (0,1 mg / kg) nos dias 02, 04, 06 e 08²⁰. Os níveis de hCG são dosados também nos dias 01, 03, 05 e 07. Caso o hCG sérico decline mais de 15% da medição anterior, o tratamento é interrompido e é iniciada uma fase de vigilância. A fase de vigilância consiste em medições semanais de hCG, caso haja um declínio menor de 15% do nível anterior, o paciente receberá uma dose adicional de MTX 1 mg / kg IM seguida no dia seguinte com uma dose oral de leucovorina de 0,1 mg / kg. O hCG é medido até que o nível seja indetectável²⁰. Estudos orientam algumas precauções durante a terapia de MTX: Evitar o coito vaginal e nova concepção até hCG estar indetectável, evite exames pélvicos durante a vigilância da terapia com MTX devido ao risco teórico de ruptura das trompas, evitar a exposição ao sol para limitar o risco de dermatite por MTX, evitar alimentos e vitaminas que contenham ácido fólico e evitar medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs).

Um estudo relatou que pacientes com gravidez ectópica tratados com MTX tiveram um retorno menstrual sem intercorrências e taxas de concepção superiores em comparação com aqueles tratados com tratamento cirúrgico conservador²¹. No entanto, um estudo retrospectivo de hiperestimulação ovariana controlado após o tratamento com MTX na gravidez ectópica relatou diminuição do número de oocistos no ciclo de 180 dias após uso do medicamento comparado com aqueles nos dias posteriores. O intervalo seguro entre o tratamento com MTX e a concepção não é claro, não houve nenhum estudo abordando o primeiro momento para concepção após o tratamento MTX na gravidez ectópica²². Porém, a literatura toxicológica recomenda um período de quatro a seis meses antes de tentar engravidar²³. Não há evidências de efeitos adversos do tratamento MTX da gravidez ectópica em futuras gestações²⁴. A gravidez intersticial (localizada na junção das tubas uterinas da cavidade uterina) é tratada inicialmente com MTX multidose, recorrendo à

terapia cirúrgica se houver algum comprometimento do estado clínico²⁵. A dose de MTX usada é de 1 mg / kg de peso ou uma dose única de 100 mg ou 50 mg / m² de superfície corporal. A taxa de sucesso relatada é de aproximadamente 90%²⁶. Na presença de atividade cardíaca fetal ou gravidez heterotópica, é preferível injeção local de KCl a 20%²⁵.

O uso combinado de metotrexato (MTX) com outros medicamentos não é comumente utilizado, uma vez que acrescenta de custos e potenciais complicações, enquanto o MTX sozinho é uma terapia eficaz. Uma revisão sistemática que incluiu dois estudos randomizados que compararam MTX em dose única (50 mg / m²) com MTX intramuscular em combinação com mifepristone oral (600 mg) encontrou uma taxa de sucesso estatisticamente menor para o MTX sozinho (61 a 72 %; proporção 0,59, IC 95% 0,35-0,99), mas os ensaios foram pequenos (n = 124 e 138). Não foram encontradas diferenças na preservação tubária ou permeabilidade tubária. Não há dados disponíveis sobre fertilidade futura. Mais estudos são necessários para avaliar completamente se a adição de mifepristone aos esquemas MTX é benéfica¹².

5. CONCLUSÃO

Podemos concluir que na prática atual, o tratamento com metotrexato é preferido para pacientes adequadamente selecionados. Algumas mulheres são submetidas a terapia cirúrgica por escolha ou por necessidade e outras são candidatas a tratamento expectante. As candidatas ideais para o tratamento com MTX são mulheres com gravidez ectópica que devem satisfazer alguns critérios.

REFERÊNCIAS

- [1] Bouyer J, Coste J, Fernandez H, et al. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod.* 2002; 17:3224 .;
- [2] Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol.* 2003; 101:778.
- [3] Lipscomb GH. Medical therapy for ectopic pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2007; 25:93.
- [4] Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer.* 1978; 41:36.
- [5] Kelly H, Harvey D, Moll S. A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006; 107:439.
- [6] Teal SB. A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006; 107:1420.
- [7] Willner N, Storch S, Tadmor T, Schiff E. Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70:261.
- [8] Medical management of ectopic pregnancy. ACOG Practice Bulletin #94. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2008.

- [9] Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med.* 2013; 369:1443.
- [10] Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; :CD000324.
- [11] Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192:1844.
- [12] Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, et al. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178:1354.
- [13] Stovall TG, Ling FW, Gray LA, et al. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: a report of 100 cases. *Obstet Gynecol.* 1991; 77:749.
- [14] Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168:1759.
- [15] Kirk E, Condous G, Van Calster B, et al. A validation of the most commonly used protocol to predict the success of single-dose methotrexate in the treatment of ectopic pregnancy. *Hum Reprod.* 2007; 22:858.
- [16] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013; 100:638.
- [17] Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, et al. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol.* 1998; 92:989.
- [18] Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1989; 51:435.
- [19] Stovall TG, Ling FW, Buster JE. Reproductive performance after methotrexate treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162:1620.
- [20] McLaren JF, Burney RO, Milki AA, et al. Effect of methotrexate exposure on subsequent fertility in women undergoing controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril.* 2009; 92:515.
- [21] Strauss JF, Williams CJ. The ovarian life cycle. In: Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, 5th ed, Strauss JF, Barbieri RL (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia. 2004. p.213.
- [22] Kung FT, Chang SY, Tsai YC, et al. Subsequent reproduction and obstetric outcome after methotrexate treatment of cervical pregnancy: a review of original literature and international collaborative follow-up. *Hum Reprod.* 1997; 12:591.
- [23] Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, et al. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202:15.
- [24] Monteagudo A, Minior VK, Stephenson C, et al. Non-surgical management of live ectopic pregnancy with ultrasound-guided local injection: a case series. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25:282.