

Evolução dos níveis de beta-hCG após tratamento sistêmico da gravidez ectópica íntegra

J. ELITO JUNIOR, M. UCHIYAMA, L. CAMANO

Disciplina de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

RESUMO – OBJETIVO. O tratamento sistêmico da gravidez ectópica (GE) íntegra com metotrexato (MTX) tornou-se conduta alternativa para tradicional atitude cirúrgica. O acompanhamento dos casos é realizado com dosagens seriadas de beta-hCG, já que a imagem ultra-sonográfica persiste por tempo prolongado, sendo um parâmetro ruim de seguimento. O objetivo do nosso estudo é de avaliar o comportamento da curva de beta-hCG após a ministração do medicamento.

PACIENTES E MÉTODO. Foram incluídas neste estudo pacientes estáveis hemodinamicamente, com massa anexial menor ou igual a 4,5cm, sem sinais de doença hepática, renal ou supressão da medula óssea. O tratamento foi feito com MTX 50mg/m² IM (dose única) em regime de internação. Vinte e quatro pacientes fizeram parte deste trabalho e foram acompanhadas com dosagens de beta-hCG nos dias 1, 4 e 7 pós-MTX. Casos em que os títulos de beta-hCG caíram acima de 15% entre os dias 4 e 7 receberam alta hospitalar e eram acompanhados semanalmente até títulos negativos. Por outro lado, quando esta queda era inferior a 15%, essas pacientes receberam nova dose de MTX.

RESULTADOS. Doze (50,0%) dos 24 casos tiveram

aumento dos títulos de beta-hCG nos primeiros quatro dias após a injeção IM de MTX, oito (33,3%) apresentaram queda paulatina dos valores e em quatro (16,7%) casos os valores de beta-hCG foram negativos no quarto dia pós-MTX. Apenas duas pacientes (8,3%) necessitaram de segunda dose de MTX por não ter havido queda dos títulos de beta-hCG superior a 15% entre o quarto e o sétimo dia.

CONCLUSÕES. A elevação dos títulos de beta-hCG, entre o momento da ministração do MTX e o quarto dia após a medicação, foi evento freqüente (50,0%). A queda de mais de 15% dos valores de beta-hCG, apurada no quarto e no sétimo dia pós-MTX, constitui parâmetro importante para o critério de alta hospitalar. Por outro lado, redução menor que 15% dos níveis séricos de beta-hCG representa indicação para ministração de nova dose de MTX. Em apenas duas pacientes (8,4%) houve necessidade de segunda dose de MTX, pois os títulos de beta-hCG, avaliados no quarto e no sétimo dia após o MTX, apresentaram queda, porém, inferior a 15%.

UNITERMOS: Gravidez ectópica. Beta-hCG. Metotrexato.

INTRODUÇÃO

A gravidez ectópica (GE) é considerada uma doença de grande importância, por várias razões. Entre elas citamos o número crescente de manifestações, por vezes de prognóstico ominoso, e a perspectiva atual de um possível diagnóstico precoce e da realização de condutas conservadoras.

Com a oportunidade de realizar o tratamento na sua fase precoce, a conduta cirúrgica tradicional para GE pode ser substituída pelo tratamento sistêmico com MTX, nas pacientes que desejam preservar sua função reprodutiva.

O diagnóstico de GE é realizado precocemente, na atualidade, graças aos avanços da tecnologia eco-gráfica e dos recursos laboratoriais. Assim, destacamos o desenvolvimento de técnicas imunoenzimáticas, radioimunológicas e, mais recentemente, imu-

norradiométricas ou imunoenzimomimétricas, que utilizam anticorpos monoclonais para aumentar a sensibilidade e a especificidade das dosagens da subunidade beta do hormônio gonadotrópico coriônico (beta-hCG), segundo Fernandez & Bourget¹.

Na gravidez ectópica, a quantidade de beta-hCG aparece diminuída, em relação àquela das gestações intra-uterinas. Em gestações normais, o beta-hCG sérico dobra de valor a cada 48 horas, enquanto nas gravidezes inviáveis (abortamento ou GE) o aumento, neste período de 48 horas, é de 66%^{2,3}.

O acompanhamento dos casos tratados com MTX é realizado com dosagens seriadas de beta-hCG quantitativo, já que a imagem ultra-sonográfica persiste por tempo prolongado, sendo um parâmetro ruim de seguimento^{4,5}. Os títulos de beta-hCG, portanto, são importantes, tanto no momento do diagnóstico de GE, quanto no acompanhamento

dos casos. O objetivo do nosso estudo é de avaliar o comportamento da curva de beta-hCG após a ministração do medicamento.

PACIENTES E MÉTODO

Este estudo prospectivo foi realizado na Disciplina de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo (Escola Paulista de Medicina), em 24 pacientes, no período de abril de 1994 a agosto de 1995.

A atenção do nosso estudo esteve voltada inicialmente à realização do diagnóstico precoce de GE íntegra incipiente. Com dados positivos na história clínica, valorizam-se as pacientes consideradas de risco para GE, ou seja, as que tenham antecedentes de doença inflamatória pélvica, cirurgia tubária e GE prévia, e as que apresentam dor abdominal ou pélvica, atraso menstrual com sangramento genital. Ao exame ginecológico, ressaltamos o encontro de tumoração látero-uterina ou dor em região anexial.

A propedêutica foi complementada com solicitação de US transvaginal e dosagem sérica de beta-hCG.

À luz da US transvaginal, visibilizamos o útero vazio com massa anexial complexa, distinta dos ovários, que pode, por vezes, conter o saco gestacional sem ou com embrião, e este com possíveis batimentos cardíacos. Em algumas situações o exame não elucida o diagnóstico, basicamente quando não houver massa anexial ou gravidez intra-uterina detectável.

Realizou-se, a seguir, dosagem da subunidade beta do hormônio gonadotrópico coriônico, descartando-se o diagnóstico de GE em presença de resultados negativos. Quando os valores foram superiores a 1.500mUI/mL, e a US transvaginal não visibilizou gravidez tópica, confirmamos, por meio do diagnóstico algorítmico, a existência de uma GE, segundo a padronização de Stovall *et al.*⁶ No entanto, pacientes com títulos inferiores àquele foram seguidas com dosagem a cada 48 horas, além de serem acompanhadas com a US transvaginal, tendo por objetivo excluir eventual abortamento incompleto.

Firmado o diagnóstico de GE íntegra, obedecemos a alguns critérios, antes de iniciar a terapêutica com MTX.

Os critérios de inclusão dos casos foram a estabilidade hemodinâmica e o diâmetro máximo da massa anexial igual ou menor que 4,5cm. A paciente também precisou manifestar o desejo de gravidez futura e concordar em participar do estudo, após consentimento escrito, em documento formulado e aprovado pela Comissão de Ética Médica da Universidade Federal de São Paulo. Outrossim, as pacientes foram informadas da possibilidade de falha do tratamento, que pode ocorrer em 4 a 5% dos casos^{7,8}.

Foram excluídas do tratamento medicamentoso da GE íntegra incipiente as pacientes necessitadas de hemotransfusão, reconhecida sensibilidade ao MTX, evidências de doença hepática, renal ou supressão da medula óssea. Não fizeram parte do protocolo as pacientes com discrasias sanguíneas, como leucopenia (número de glóbulos brancos menor que 2.000 cel./cm³) e trombocitopenia (número de plaquetas menor que 100.000). Também não participaram do protocolo as que apresentavam transaminases alteradas ou doença renal (creatinina maior que 1,5mg/dL).

Os casos incluídos no protocolo do nosso estudo internaram-se na Disciplina de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo (Escola Paulista de Medicina) e foram tratados inicialmente com ministração de dose única de MTX (50mg/m² por via intramuscular), e complementado com nova dose, quando indicado.

O acompanhamento se fez por meio de dosagens de beta-hCG, realizadas imediatamente antes da ministração do MTX, no quarto e sétimo dias após o emprego desta droga. As pacientes com queda dos títulos de beta-hCG acima de 15%, apurada no 4º e no 7º dia, tiveram alta hospitalar e seguimento ambulatorial com dosagens semanais de beta-hCG, até a queda de valores a níveis pré-gravídicos. Quando a queda foi menor que 15%, no sétimo dia após o emprego do MTX, ministrou-se nova dose, em regime de internação, seguindo a mesma sistematização predita^{6,9,10}.

Os dados ultra-sonográficos não foram utilizados como critério de alta, já que a imagem US pode persistir por algum tempo, mesmo após o declínio dos valores de beta-hCG^{4,5}.

O critério de insucesso na ministração de MTX, na GE íntegra, foi baseado na persistência de elevados níveis de beta-hCG, após a segunda dose de MTX ou no início de sinais e sintomas clássicos de ruptura tubária consumada, apurados pela clínica e pela US transvaginal. Nessa oportunidade foi realizada a laparotomia.

Após a alta hospitalar, as pacientes foram seguidas em ambulatório personalizado, semanalmente, realizando-se avaliação clínica e dosagem de beta-hCG.

Considerou-se como critério de sucesso do tratamento a obtenção de títulos de beta-hCG inferiores a 25mUI/mL.

RESULTADOS

Avaliamos a variação dos valores de beta-hCG entre o primeiro e o quarto dia após a ministração do MTX, e observamos se ocorreu elevação, queda ou

Tabela 1 — Variação dos títulos de beta-hCG entre o primeiro e o quarto dia após a ministração do MTX

Varição	Nº	%
Elevação	12	50,0
Queda	8	33,3
Abaixo de 25mUI/mL	4	16,7
Total	24	100,0

Tabela 2 — Variação da porcentagem dos títulos de beta-hCG, entre o quarto e o sétimo dia após a ministração do MTX

Varição (%)	Nº	%
≥ 15	12	85,7
< 15	2	14,3
Total	14	100,0

* Foram excluídos os casos com títulos de beta-hCG abaixo de 25mUI/mL no quarto dia após o MTX (4 casos), e os que evoluíram para laparotomia (6 casos).

Tabela 3 — Necessidade do emprego da segunda dose de MTX

Necessidade	Nº	%
Não	22	91,6
Sim	2*	8,4
Total	24	100,0

Tabela 4 — Tempo necessário para regressão dos títulos de beta-hCG a níveis pré-gravídicos, nos casos de sucesso do tratamento

Tempo em dias	Nº	%
< 15	9	50,0
15— 30	7	38,8
> 30	2	11,2
Total	18	100,0

Média = 17,6 ± 12,7 dias.

se os títulos se tornaram negativos, como representado na tabela 1.

Foi analisada, também, a variação da porcentagem dos títulos de beta-hCG, entre o quarto e o sétimo dia após a ministração do MTX, e verificamos se esta foi igual ou superior a 15% ou se inferior a 15%, conforme demonstra a tabela 2.

As pacientes que apresentaram queda dos títulos de beta-hCG inferior a 15%, entre os dias 4 e 7 após a ministração do MTX, receberam uma segunda dose de MTX, como representado na tabela 3.

Outro resultado que obtivemos, na avaliação dos títulos de beta-hCG, foi o tempo necessário para regressão dos valores de beta-hCG a níveis pré-

gravídicos, nos casos de sucesso do tratamento, conforme dados apresentados na tabela 4.

DISCUSSÃO

É de grande valia saber interpretar os valores de beta-hCG. Fernandez & Bourget¹, num estudo com 95 pacientes submetidas a tratamento medicamentoso para GE, elaboraram uma curva que demonstra o comportamento do beta-hCG, após o tratamento. O percentual, de 100%, foi estabelecido como o valor inicial de beta-hCG, antes de ser iniciado o tratamento com MTX. É interessante observar que, na primeira semana, há um aumento nos níveis de beta-hCG, que só retornam ao valor inicial (100%) após cerca de oito dias. Esta elevação pode chegar até 25% do valor inicial e se deve a dois fatores: à aceleração inicial do metabolismo do beta-hCG pelo MTX, e à destruição trofoblástica celular que aumenta o *pool* sistêmico¹.

O conhecimento dessa evolução inicial da concentração do beta-hCG evita intervenções desnecessárias, na primeira semana pós-tratamento. No caso de não haver declínio na concentração de beta-hCG, após a primeira semana, ou de a evolução diferir da curva apresentada, pode-se adicionar mais uma injeção IM de MTX¹.

Segundo os mesmos autores, o retorno aos valores pré-gravídicos (< 10mUI/mL) do beta-hCG ocorre em cerca de 30 dias. Ressaltam que é importante realizar uma dosagem controle no 2º, 5º e 10º dias após a ministração da droga e depois, semanalmente, até o retorno aos valores pré-gravídicos.

Em nosso trabalho, seguimos essa linha de raciocínio com algumas modificações. Com o diagnóstico de GE, dosamos o beta-hCG antes de ministrar o MTX, e repetimos a operação no quarto e no sétimo dia após o início da medicação. Realizamos dosagens semanais, até valores inferiores a 25mUI/mL.

Observamos a variação dos títulos de beta-hCG entre o primeiro e o quarto dia após a ministração do MTX (tabela 1), verificando que, em 50,0% dos casos, ocorreu elevação dos títulos; 33,3% deles apresentaram queda dos valores e em 16,7% das pacientes houve retorno dos títulos de beta-hCG a valores pré-gravídicos.

A elevação dos títulos entre o primeiro e o quarto dia ocorreu em 50,0% dos casos, sendo um evento freqüente não significando, necessariamente, má evolução do caso, pois metade dessas pacientes (25,0%) evoluiu com sucesso e as outras 25,0% foram submetidas a laparotomia, por apresentarem alterações clínicas e propedêuticas que confirmavam ruptura tubária.

Em seis casos (33,3%) do nosso protocolo (tabela

1), não ocorreu elevação dos títulos de beta-hCG entre o primeiro e o quarto dia após o MTX. No entanto, houve uma regressão paulatina, retornando aos valores pré-gravídicos, em média, de 14 a 21 dias.

Ocorreu queda rápida dos valores após o MTX, com títulos inferiores a 25mUI/mL, no quarto dia após o medicamento (tabela 1), em 16,7% dos casos.

Segundo Stovall *et al.*⁹, 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 beta-hCG no quarto e no sétimo dia após a ministração da droga. Se essa variação, em porcentagem, superar os 15%, provavelmente haverá evolução satisfatória. Esse dado foi por nós utilizado como critério de alta. Por outro lado, quando a queda dos títulos de beta-hCG, no quarto e no sétimo dia pós-MTX, foi inferior a 15%, as pacientes receberam nova dose de MTX. Em nosso estudo, excluímos dessa análise o grupo que teve redução dos títulos de beta-hCG a níveis pré-gravídicos, no quarto dia (4 casos), e os que evoluíram para laparotomia (6 casos). Observamos, na tabela 2, que 85,7% dos casos apresentaram queda superior a 15%, nesse período, dos quais apenas duas pacientes (14,3%) demonstraram decréscimo do beta-hCG inferior a 15% entre o quarto e sétimo dias pós-MTX, necessitando de nova dose da droga.

Dessa forma (tabela 3), apenas 8,4% dos casos receberam a segunda dose de MTX. Em ambos os casos, ocorreu boa evolução após o medicamento, sendo atingido o sucesso nessas duas situações.

O tempo em dias, para o retorno dos títulos de beta-hCG a valores pré-gravídicos, foi também avaliado (tabela 4), sendo dividido em três grupos: menos que 15 dias, entre 15 e 30, e acima de 30 dias.

Na análise dessa variável, somente participaram os casos que tiveram sucesso com o tratamento (75,0%). Observamos que, na maioria das pacientes, ocorreu queda dos títulos de beta-hCG abaixo de 25mUI/mL, num período inferior a 15 dias (50,0%), e entre 15 e 30 dias o retorno aos valores pré-gravídicos ocorreu em 38,8% dos casos. Apenas em duas situações demoraram mais de 30 dias (11,2%). Nestas, houve necessidade de empregar duas doses de MTX, e os títulos se reduziram, em uma delas, após 48 dias da primeira dose. O tempo médio para o retorno dos títulos de beta-hCG a níveis pré-gravídicos foi de 17,6 dias.

CONCLUSÕES

A elevação dos títulos de beta-hCG, entre o momento da ministração do MTX e o quarto dia após a medicação, foi evento freqüente (50,0%).

A queda de mais de 15% dos valores de beta-hCG, entre o quarto e o sétimo dia pós-MTX, constitui parâmetro importante para o critério de alta hospitalar. Por outro lado, redução menor que 15% dos níveis séricos de beta-hCG representa indicação para ministração de nova dose de MTX.

Em apenas duas pacientes (8,4%) houve necessidade de segunda dose de MTX, pois os títulos de beta-hCG, entre o quarto e o sétimo dia após o MTX, apresentaram queda, porém, inferior a 15%.

SUMMARY

Evolution of beta-hCG titers after treatment with methotrexate in unruptured ectopic pregnancy

OBJECTIVE. The follow-up of this treatment is done by monitorization of beta-hCG titers. The objective of this study is to evaluate the beta-hCG titers after treatment with MTX.

METHODS. Twenty four women were included in the study. The inclusion criteria were: ectopic pregnancy ≤ 4.5 cm, beta-hCG ≤ 15.000 mIU/mL, desire of future pregnancy and a written permission to participate in the study. All patients were treated with a single dose of methotrexate (50mg/m² IM). Patients were monitored with beta-hCG titers on days 1, 4 and 7 after the MTX injection, and then weekly until the beta-hCG was less than 25mIU/mL.

RESULTS. The variation of the titers of beta-hCG between day 1 and day 4 after MTX was the following: increase 50,0%, decrease 33.3% and in levels less than 25mIU/mL in 16.7% of the cases. The variation of the titers of beta-hCG between day 4 and day 7 after MTX was the following: decline $\geq 15\%$ in 85.7% of the cases, and decline $< 15\%$ in 14.3%. There was the necessity of a second dose of MTX in only two cases (8.4%), since the levels of beta-hCG declined less than 15%, in this period.

CONCLUSION. The titers of beta-hCG increase in 50.0% of the cases, so it is a frequent event. The understanding of this evolution of beta-hCG titers avoids surgery in the first week of the treatment. [Rev Ass Med Brasil 1998; 44(1): 11-5.]

Key Words: Ectopic pregnancy. Beta-hCG. Methotrexate.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernandez H, Bourget P. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Contracept Fertil Sex* 1992; 20: 511-9.
2. Kamrava M, Taymor M, Berges M. Disappearance of human chorionic gonadotropin following removal of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 486-90.
3. Steir J, Bergspo P, Myking O. Human chorionic gonadotropin in maternal plasma after induced abortion, spontaneous abortion, and removal of P.E. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 391-7.

EVOLUÇÃO DOS NÍVEIS DE BETA-hCG APÓS TRATAMENTO DA GE ÍNTEGRA

4. Brown DL, Felker RE, Stovall TG, Emerson DS, Ling FW. Serial endovaginal sonography of ectopic pregnancies treated with methotrexate. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 406-9.
5. Atri M, Bret PM, Tulandi T, Senterman MK. Ectopic pregnancy: evolution after treatment with transvaginal MTX. *Obstet Ultrassound* 1992; 185: 749-53.
6. Stovall TG, Ling FW. Single dose of methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1.759-65.
7. Stovall TG, Ling TW, Gray LA. Methotrexate treatment of unrupture ectopic pregnancy. A report of 100 cases. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 749.
8. Stovall TG, Ling TW, Gray LA. Single dose methotrexate for treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 754-7.
9. Stovall TG, Ling FW. Some new approaches to ectopic pregnancy. *Contemp Obstet Gynecol* 1992; 37: 35-41.
10. Stovall TG, Ling FW. Ectopic pregnancy: diagnostic and therapeutic algorithms, minimizing surgical intervention. *J Reprod Med* 1993; 38: 807-11.