

Terapêutica Citotóxica na Gravidez: Um Caso Clínico

ANA TEIXEIRA, GRAÇA OLIVEIRA, MARGARIDA ALBUQUERQUE, LINCOLN DA SILVA

Clínica Universitária de Pediatria. Hospital de Santa Maria.

Resumo

A ocorrência de neoplasias em mulheres grávidas é uma situação rara, existindo uma tendência para se tornar mais frequente, com a existência de um número crescente de gravidezes em idades mais tardias. A utilização de fármacos citotóxicos durante a gravidez representa riscos óbvios para o feto em desenvolvimento, sobretudo durante a fase de organogénese.

Apresenta-se o caso clínico de uma criança nascida de uma gravidez não vigiada medicamente, tendo a mãe feito terapêutica citotóxica durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez por recidiva de uma leucemia mielomonocítica aguda. Não se identificaram malformações congénitas. Como efeitos adversos registou-se prematuridade e mielossupressão transitória. O desenvolvimento estatura-ponderal e psico-motor tem sido adequado, até ao momento.

Palavras-chave: Citotóxicos; neoplasia; gravidez

Summary

Cytotoxic Therapy during Pregnancy: a case report

Cancer complicating pregnancy is uncommon, but it may become more frequent as child bearing is delayed to later in life. The use of cytotoxic agents during pregnancy may be unavoidable, although it involves serious risks to fetus development, mainly during organogenesis.

The authors report the case of a female infant, whose mother was treated with cytotoxic drugs during the second and third trimesters of pregnancy due to an acute myelomonocytic leukemia relapse. The child had no congenital malformations. Adverse effects observed were prematurity and self-limiting myelosuppression. The linear growth and psycho-motor development appear to mature normally.

Key-words: Cytotoxic therapy; cancer; pregnancy

Introdução

A ocorrência de neoplasias em mulheres grávidas é uma situação rara, ocorrendo em cerca de 1 em cada 1000 gravidezes.^(1,2) No entanto, a ocorrência de um número crescente de gestações em idades mais tardias, tem vindo a traduzir-se na existência de um cada vez maior número de casos de grávidas com este tipo de patologia.^(2,3) A utilização de terapêutica citotóxica durante a gravidez pode ser inevitável, sobretudo nas situações de carcinoma da mama e ovário, leucemias e linfomas. Representa, geralmente, uma decisão difícil, entre o objectivo terapêutico de procurar assegurar a sobrevivência da mãe e o dilema moral de se administrar uma terapêutica potencialmente teratogénica e mutagénica.

Por razões éticas e morais óbvias, não existem estudos controlados e prospectivos sobre os efeitos adversos da utilização de fármacos anti-neoplásicos durante a gravidez. A maioria das informações disponíveis nesta área baseiam-se na extrapolação de resultados obtidos em estudos realizados em animais e em revisões retrospectivas dos casos clínicos publicados na literatura médica.

Caso clínico

MFPA, sexo feminino, 17 meses de idade (data de nascimento: 18.09.2001), natural e residente em Lisboa.

Internada na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) do Hospital de Santa Maria, após o nascimento, por gravidez sem seguimento médico, prematuridade, quimioterapia durante a gravidez, parto não assistido, risco infeccioso e síndrome de dificuldade respiratória.

Dos seus antecedentes familiares destaca-se a história da mãe, 33 anos, G1P1, a quem tinha sido diagnosticada

uma leucemia mielomonocítica aguda variante eosinófila (LMA M4 eos), em Junho de 2000. Fez, nessa altura, quimioterapia, entrando em remissão completa dois meses depois. Desde o início da quimioterapia, era referida amenorreia. Em Junho de 2001, teve uma recaída da leucemia, pelo que iniciou, novamente, terapêutica citotóxica, que manteve até ao parto.

A gestação terá tido início no final de Fevereiro de 2001. Não foi reconhecida pela mãe, e, como tal, não foi acompanhada medicamente. O primeiro trimestre terá decorrido até final de Maio, período durante o qual a mãe não fez quimioterapia. A recaída da leucemia e recomeço da terapêutica citotóxica ocorreu durante o segundo trimestre da gestação. Em Junho, a mãe foi medicada com mitoxantrona (20 mg/dia, 3 dias), citosina-arabinosido (1 g/dia, 6 dias) e etoposido (400 mg/dia, 3 dias). A 10 de Setembro, foi internada no Serviço de Medicina IIIA do Hospital de Santa Maria, tendo em vista a realização de um transplante de medula óssea, a realizar dez dias depois. Fez quimioterapia com globulina anti-timócito (450 mg/dia, 5 dias), fludarabina (50 mg/dia, 5 dias) e melfalan (150 mg/dia, 5 dias).

A 18 de Setembro, antevéspera da realização do transplante, em aplasia medular, a mãe tem um parto eutócico, no Serviço onde se encontrava internada, não assistido medicamente, com expulsão de um nado-vivo do sexo feminino.

A recém-nascida foi internada, de imediato, na UCIN. Não apresentava movimentos respiratórios espontâneos, pelo que foi entubada fez terapêutica com surfactante e iniciou ventilação mecânica, que manteve até ao 9º dia de vida.

A aplicação da "New Ballard Score", às 24 horas de vida, indicou uma idade gestacional de 30 semanas. Apresentava um peso de 1070 g (P₁₀₋₂₅), um comprimento de 36 cm (P₁₀₋₂₅) e um perímetro cefálico de 25,5 cm (P¹⁰), pelo que foi considerada como uma recém-nascida adequada para a idade gestacional⁽⁵⁾.

Pelos critérios de risco infeccioso existentes, iniciou antibioticoterapia empírica com ampicilina e gentamicina. A hemocultura colhida no 1º dia foi negativa. As serologias maternas para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis, hepatite B e C e vírus da imunodeficiência humana foram, igualmente, negativas.

Do ponto de vista hematológico, verificou-se a existência de anemia (hemoglobina no 1º dia: 12,5 g/dL), com reticulocitose (124,7x10⁹/L) e RDW elevado (18,7 %). Houve uma diminuição progressiva da concentração de hemoglobina ao longo do primeiro mês de vida, registando-se como valor mínimo 8,1 g/dL ao 30º dia, com recuperação em seguida. Apresentou, igualmente, leucopenia (leucocitos no 1º dia: 2680/mm³), registando-se um valor

mínimo de 1710/mm³ ao 9º dia, com normalização ao 15º dia. A contagem diferencial dos leucocitos foi sempre normal. O número de plaquetas era normal no 1º dia (290000/mm³), tendo-se verificado uma diminuição progressiva até ao 7º dia de vida (52000/mm³), com normalização ao 12º dia. Não foi necessário realizar transfusão de concentrado eritrocitário ou de plaquetas. Fez suplemento com ácido fólico desde o 5º dia de vida (0,25 mg/dia) e terapêutica com eritropoietina e ferro após a 4ª semana.

Por suspeita de agenesia do corpo caloso na ecografia transfontanelar, realizou uma ressonância magnética nuclear craniana, não se confirmando a existência de quaisquer alterações. As ecografias cardíaca e renal não revelaram malformações estruturais. Não se identificaram malformações ósseas na radiografia do esqueleto.

Do ponto de vista oftalmológico, apresentou uma retinopatia da prematuridade de grau II, bilateral, com resolução completa aos cinco meses de idade cronológica.

Teve alta para o domicílio após 52 dias de internamento, clinicamente bem.

Ao longo do primeiro ano de vida, teve uma evolução estaturo-ponderal entre o P⁵ e o P¹⁰. O desenvolvimento psicomotor foi adequado, tendo sido avaliado pela escala de Ruth Griffiths, aos 12 meses de idade corrigida, com um quociente geral de 96.

É de referir, como única intercorrência infecciosa, uma otite média aguda aos 11 meses.

A mãe realizou o transplante medular, como previsto, dois dias depois do parto, e encontra-se clinicamente bem.

Discussão

Teóricamente, todos os fármacos citotóxicos conseguem atravessar a barreira placentária e são teratogénicos. Estas drogas actuam sobre células em processo de replicação rápido, pelo que são potencialmente nocivas para os tecidos fetais. Os efeitos adversos mais frequentemente referidos incluem aborto espontâneo, prematuridade, atraso do crescimento intrauterino, depressão medular, imunossupressão, alterações hormonais e teratogenicidade⁽¹⁻³⁾. A ocorrência destes efeitos adversos depende, essencialmente, da fase do desenvolvimento fetal em que a terapêutica citotóxica é utilizada, do tipo de fármacos e da dose total administrada.

A administração de citotóxicos durante o primeiro trimestre, sobretudo entre a 5ª e a 10ª semanas (fase de maior susceptibilidade a insultos teratogénicos), associa-se a um risco de cerca de 10-20% de malformações, francamente superior aos 3% observados na população em geral^(1,6,7). Com a excepção do sistema nervoso e gónadas, a organogénese termina por volta da 13ª semana. Após esse

período, o risco da quimioterapia induzir malformações congénitas diminui; o atraso de crescimento, a prematuridade e a mielossupressão tornam-se, então, os efeitos mais vulgarmente observados⁽⁸⁾. Cerca de um terço das crianças expostas *in útero* a terapêutica citotóxica têm uma pancitopenia ao nascimento.¹

No caso clínico descrito, a administração de citotóxicos ocorreu apenas após o termino do primeiro trimestre. A inexistência de malformações congénitas deve-se, provavelmente, a este facto. A administração de quimioterapia até à data do parto condicionou a ocorrência de pancitopenia durante o período neonatal.

Por entre os vários fármacos citotóxicos, os antimetabolitos (onde se inclui a citosina-arabinosido e a fludarabina) e os agentes alquilantes (como o melfalan) têm sido os mais frequentemente associados a malformações congénitas, sobretudo alterações cromossómicas e malformações esqueléticas a nível do crânio e membros^(1,2). Nenhum dos antibióticos usados em quimioterapia (como a mitoxantrona) tem sido associado a malformações congénitas, assim como os alcalóides da vinca, o que se deve, muito provavelmente, ao facto de apresentarem uma elevada taxa de ligação às proteínas (> 99 %), o que limita a sua passagem através da barreira hemato-placentária⁽²⁾. Regra geral, parece existir um maior risco de toxicidade se a quimioterapia for administrada conjuntamente com radioterapia⁽¹⁾.

As complicações potenciais a longo termo são a ocorrência de neoplasias, atraso no crescimento estatural ponderal ou desenvolvimento psico-motor, esterilidade e teratogenicidade em gerações subsequentes^(1,2).

É difícil prever o risco individual de cada feto quando a mãe necessita de ser submetida a terapêutica citotóxica. A maioria dos estudos retrospectivos existentes, sugerem que a ocorrência de uma neoplasia durante a gravidez não se associa, necessariamente, a uma evolução desfavorável, sobretudo se for possível evitar a administração de antimetabolitos durante o primeiro trimestre^(9,10). A decisão de se administrar terapêutica citotóxica a uma grávida com uma neoplasia pode ser vital em relação ao prognóstico da mãe e não significa que se esteja, necessariamente, a comprometer o prognóstico do feto.

Bibliografia

1. Sorosky J, Sood A, Buckers T. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 591-9.
2. Wiebe V, Sipila P. Pharmacology of antineoplastic agents in pregnancy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1994; 16: 75-112.
3. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 207-20.
4. Ballard J, Khoury J, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman B, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119: 417-23.
5. Assessment of gestational age. In: Gomella T, Cunningham M, Eyal F, Zenk K, eds. *Neonatology* 4th edition. Stamford. Appleton & Lange, 1999: 21-8.
6. Brell J, Kalaycio M. Leukemia in pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27: 667-77.
7. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe S, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 573-6.
8. Buckers T, Lallas T. Chemotherapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 323-9.
9. Caligiuri M, Mayer R. Pregnancy and leukemia. *Semin Oncol* 1989; 16: 388-96.
10. Greenlund L, Letendre L, Tefferi A. Acute leukaemia during pregnancy: a single institutional experience with 17 cases. *Leuk Lymphoma* 2001; 41: 571-7.