

# TRATAMENTO CONSERVADOR DA GRAVIDEZ ECTÓPICA

## *Conservative Treatments for Ectopic Pregnancy*

**Gabriela M. Nether<sup>1</sup>, Nicolas G. Guerra<sup>1</sup>, Melissa S. R. Porto<sup>1</sup>, João Henrique G. Pedreira,<sup>1</sup>  
Bruno F. de Oliveira<sup>1</sup>, Ana Paula V. S. Esteves<sup>2</sup>**

Descritores: Gravidez ectópica, metotrexato, tratamento  
Keywords: Ectopic pregnancy, methotrexate, Treatments

### RESUMO

**Introdução:** A gravidez ectópica é um acometimento obstétrico de alta incidência nas mulheres gestantes, sendo que a tuba uterina costuma ser o local de maior prevalência de implantação.

**Objetivo:** O trabalho teve como objetivo verificar o sucesso do tratamento e a falha da terapia com metotrexato. **Métodos:** Foi realizado uma revisão de literatura utilizando artigos entre os anos de 2009 e 2018 das plataformas Scielo, Pubmed, Cochrane e Google Academicos.

**Resultados:** Diante das referências analisadas, foi verificado que o tratamento com metotrexato pode ser uma boa alternativa quando se trata de conduta não invasiva, para tal, é necessário respeitar critérios como o b-hCG, estabilidade hemodinâmica, massa anexial e ausência de BCF para a utilização do tratamento medicamentoso. **Discussão:** A prenhes ectópica é toda gestação que ocorre fora da cavidade uterina, sendo a maioria dos casos a gestação na trompa. São gestações que provocam um alto índice de mortalidade materna. O principal tratamento clínico para esse acometimento é o uso do metotrexato, sendo dose única ou necessitando de mais doses. O tratamento se pauta pela quantidade sérica de b-hCG mensurada no dia 1 de tratamento, sendo quantidades mais baixas desse hormônio indicadores mais palpáveis de sucesso terapêutico. **Conclusão:** Diante do diagnóstico precoce e com a avaliação dos critérios para o seu uso há grandes chances de sucesso da preservação da tuba uterina. Chances que são aumentadas quanto menor for o valor do b-hcg mensurado no primeiro dia de tratamento, sendo esse o principal preditor para o resultado desejado.

### ABSTRACT

**Introduction:** Pregnancy is a high-pressure obstipation in pregnant women, and a uterine tube is the most prevalent site of implantation. **Objective:** The objective of this study was the success of the treatment and a problem with methotrexate therapy. **Methods:** A literature review was carried

<sup>1</sup> Alunos de Graduação do Curso de Medicina do UNIFESO.

<sup>2</sup> Professora do Curso de Medicina do UNIFESO

out on the years 2009 and 2018 of the Scielo, Pubmed, Cochrane and Google Academicos platforms. **Results:** Given the references analyzed, methotrexate treatment may be a good alternative when it comes to a non-invasive procedure. Therefore, b-hCG adequacy, hemodynamic stability, adnexal mass, and absence of BCF are required for the use of drug treatment. **Discussion:** The ectopic platform is a gestation that occurs outside the uterine cavity, one of the cases being a gestation in the tube. These are gestations that cause a high rate of maternal mortality. The main clinical treatment for this condition is the use of methotrexate, being a single dose or requiring more doses. The treatment of menstrual bleeding with b-hCG measured on day 1 of treatment, the lower the most effective hormonal strategies of therapeutic success. **Conclusion:** Before the early diagnosis and with an evaluation of the criteria for its use, there are great chances of successful preservation of the uterine tube. Chances are high when lower to the value of b-HCG measured without the first day of treatment, being this the main predictor for the desired result.

## INTRODUÇÃO

A gestação ectópica é aquela em que ocorre a implantação do ovo fora do corpo uterino. Esse quadro obstétrico tem como principal local de ocorrência a tuba uterina (95 a 96%), sendo que a região ampular (70%) a mais prevalente, seguida pela ístmica (12%) e pelas fimbrias (11%). No entanto, pode ocorrer em outros locais menos frequentes como, ovariana (3%), intersticial (2 a 3%), abdominal (1%), cervical (<1%) e cicatriz de cesárea (<1%).<sup>1,2,3</sup> É considerada a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gestação<sup>5,7</sup>, sendo necessária a atenção obstétrica voltada para o diagnóstico precoce, antes que ocorra a ruptura tubária.

O tratamento para gravidez ectópica, no passado, era sempre cirúrgico<sup>9</sup>. Atualmente, em casos bem selecionados, pode-se adotar o tratamento clínico e até a conduta expectante. Diante disso, diversas opções de tratamento podem ser utilizadas. Os tratamentos cirúrgicos incluem a laparotomia, indicada nos casos de instabilidade hemodinâmica (ectópica rota); a laparoscopia, via preferencial para o tratamento da gravidez tubária. Há também a salpingectomia, realizada nas pacientes com prole constituída e a salpingostomia, indicada nas pacientes com desejo reprodutivo, quando os títulos da  $\beta$ -hCG forem inferiores a 5000 mUI/mL e as condições cirúrgicas forem favoráveis. O tratamento conservador é feito com o uso do metotrexato (MTX), podendo ser indicado como primeira opção de tratamento. Para isso os principais critérios para indicação do MTX são estabilidade hemodinâmica,  $\beta$ -hCG <5.000 mUI/mL, massa anexial <3,5 cm e ausência de embrião vivo.<sup>5</sup>

A terapia com o MTX tem sucesso na grande maioria dos casos que atende aos requisitos pré-selecionados. Essa terapia se baseia na administração de uma única dose ou mais doses quando necessário. Foi verificado que no quarto dia de tratamento uma grande parcela das pacientes tiveram aumento no b-hcg, mas que dentre elas o sucesso terapêutico foi de 65-93%. Entretanto quando esse aumento é maior que 50% do valor inicial a falha terapêutica se dá em maior proporção.<sup>13</sup>

Além disso, o valor inicial do b-hcg é um preditor para o sucesso da terapia, sendo que quanto menor o valor maior o sucesso terapêutico. Dentre esses valores quanto mais baixo melhor a resolução com uma dose, e quanto mais alto maior a necessidade de uma segunda dose, sendo que essa segunda dose possui um percentual de fracasso com medidas de b-hcg maiores.<sup>14,15</sup>

Dessa forma, pacientes tratadas com metotrexato devem ser acompanhadas de perto e à medida que os valores de b-hcg forem verificados o médico deve deixa-la ciente do que ocorre no decorrer do tratamento alertando a ela sobre a possibilidade de uma cirurgia caso os valores do b-hcg não reduzam como o esperado ou continue aumentando.

## **OBJETIVOS**

- Analisar a eficiência do tratamento com metotrexato na gravidez ectópica
- Rever a fisiopatologia da gravidez ectópica
- Listar os fatores de risco para gravidez ectópica tubária
- Explicar a farmacocinética do metotrexato
- Relacionar o tratamento conservador ao tratamento cirúrgico na gravidez ectópica tubária
- Comparar os níveis de beta HCG ao sucesso no tratamento de gravidez ectópica tubária

## **MÉTODOS**

O presente estudo de revisão de literatura, utilizou a busca dos artigos nas seguintes bases de dados Scielo, PubMed, Google Academicos e Cochrane foram selecionados 15 artigos com predileção para os publicados entre 2009 até 2018 que tem no resumo os descritores: “gravidez ectópica”, “gravidez ectópica tubária” e “metrotexato”. Nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram excluídos artigos que não continham as expressões chaves em seu resumo e que abordavam formas de tratamento para as patologias. Foi realizada uma pesquisa eletrônica da literatura utilizando as bases de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed (U. S. National Library of Medicine) e Google Academicos e Cochrane, além de livros-texto de

obstetrícia (Obstetrícia Básica <sup>1</sup>, Obstetrícia Fundamental <sup>2</sup>, Zugaib Obstetrícia <sup>3</sup> e Ginecologia de Williams<sup>10</sup>). Obteve-se, assim, um total de 255.458 citações (Quadro 1). Após a obtenção das citações, utilizou-se como critérios de inclusão para a pré-seleção dos artigos, os seguintes filtros: (i) tipo de estudo realizado – textos originais, meta-análises, revisões sistemáticas, estudo randomizado controlado, estudos multicêntricos, ensaios clínicos e revisões de especialistas, – (ii) idiomas – línguas inglesa e portuguesa e espanhola – e (iii) a ênfase da investigação – avaliação dos aspectos embriológicos e diagnósticos. Utilizaram-se como critérios de exclusão a não disponibilidade do resumo do artigo para apreciação, a identificação de duplicidades e a não adequação aos critérios de inclusão.

Quadro 1. Número de citações obtidas com a estratégia de busca definida.

| ESTRATÉGIAS DE BUSCA                                | NÚMERO DE CITAÇÕES OBTIDAS |        |                  |         |
|---|----------------------------|--------|------------------|---------|
|   | COCHRANE                   | PUBMED | GOOGLE ACADEMICO | SSCIELO |
| Gravidez ectopica (ectopic pregnancy)               | 859                        | 4160   | 41200            | 16      |
| Gravidez ectopica tubária (ectopic pregnancy tubal) | 868                        | 1849   | 17100            | 4       |
| Metotrexato (Methotrexate)                          | 61                         | 16248  | 173000           | 93      |

Os artigos selecionados foram pré-analisados – através da leitura do título e do resumo – de modo a confirmar que se adequavam ao escopo do presente artigo. Os artigos pré-selecionados foram, então, lidos na íntegra. Ademais, com o objetivo de localizar textos que não tivessem sido encontrados na pesquisa inicial, foram consultadas as listas de referências bibliográficas dos manuscritos selecionados, em busca de artigos de interesse. Livros e capítulos de livro de conhecimento prévio dos autores também foram empregados, além de manuais, resoluções, norma técnica e livro-texto de obstetrícia como elemento complementar do levantamento bibliográfico. Ao final desse processo, foram selecionados 15 textos para compor a presente revisão.

## RESULTADOS

A amostra final desta revisão foi constituída por quinze artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Destes, cinco foram encontrados no Google Acadêmicos, três na PubMed, quatro na Scielo e outros três na Cochrane, foram também empregados como elemento complementar livros, manuais e livros-texto de obstetrícia.

Sendo assim, percebe-se a disponibilidade de artigos científicos publicados sobre os estudos de revisão sistemática, caso controle e revisão de literatura tratando-se de uma metodologia disponível na elaboração de um artigo embasado, e com nível de evidencia satisfatório para a formação e atualização de condutas em saúde não apenas na medicina, como também nas diversas outras áreas da saúde.

| <b>ESTRATÉGIAS DE BUSCA</b>             | <b>NÚMERO DE CITAÇÕES OBTIDAS</b> |                |                              |               |
|---|-----------------------------------|----------------|------------------------------|---------------|
|   | <b>COCHRANE</b>                   | <b>PUBMED*</b> | <b>GOOGLE<br/>ACADEMICOS</b> | <b>SCIELO</b> |
| TUBAL ECTOPIC PREGNANCY<br>METHOTREXATE | 226                               | 101            | 2320                         | 6             |

## DISCUSSÃO

Gravidez ectópica (GE) é caracterizada pela implantação do blastocisto fora da cavidade uterina. Tem incidência em 10-15% das mulheres durante o primeiro trimestre da gravidez, sendo responsável por 10% de todas as mortes durante a gestação. A GE também pode evoluir para abortamento tubário, mais frequentemente quando localizadas distalmente na tuba; ruptura tubaria, que tende a ocorrer com na região ístmica; e evolução para termo, sendo essa situação muito rara.<sup>8</sup>

Na tuba, a implantação do blastocisto pode ocorrer em qualquer região, ampola (79,6%), istmo (12,3%), fímbria (6,2%) e corno (1,9%). Outros tipos de GE incluem a abdominal (1,4%), a ovariana (0,15%) e a cervical (0,15%).<sup>8</sup>

A gravidez ectópica geralmente se encontra associada a fatores que causam lesões tubarias ou alteração no transporte ovular. Sendo os fatores de risco a doença inflamatória pélvica (DIP), cirurgia ginecológica, uso de dispositivo intrauterino (DIU), início precoce da atividade sexual, anticoncepção de emergência, procedimentos relacionados a reprodução assistida e antecedentes de gravidez ectópica.<sup>1,3</sup> Entre os mais importantes fatores de risco para GE estão os antecedente de doença inflamatória pélvica (DIP) e o hábito de fumar; outros fatores foram infertilidade, abortos espontâneos e uso do dispositivo intrauterino DIU.<sup>6</sup>

A prevalência de GE está diretamente relacionada às infecções do trato reprodutivo (ITR), especialmente a causada pela clamídia tracomatis.<sup>6</sup>

A DIP é causada principalmente por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*. Uma das consequências da DIP é a obstrução das tubas uterinas impedindo que o embrião passe e se implante no útero, gerando assim, uma gravidez ectópica que pode levar a perda das tubas uterinas e até mesmo ao óbito.<sup>3</sup> Além disso, a infecção pode acarretar alterações

significativas nas tubas gerando diminuição do número e no movimento dos cílios, aglutinação das dobras da mucosa com estreitamento da luz tubaria, formação de microdivertículos e destruição das fimbrias. A infecção recorrente por clamídia causa inflamação intraluminal e subsequente deposição de fibrina com aderência tubaria. A inflamação dentro da tuba uterina pode levar também a um atraso na descida do embrião ao mesmo tempo em que fornece sinalização pró-implantação para os embriões ainda dentro da tuba.<sup>10</sup>

Quando há infecção por Chlamydia, o aumento da taxa de gestação ectópica pode estar relacionado ao desaparecimento espontâneo da atividade das células marca passo localizadas na tuba, essas células são conhecidas como células intersticiais de Cajaldo ao ouvidoto que são responsáveis pela motilidade da tuba e pelo transporte do ovo.<sup>10</sup>

Procedimentos relacionados a reprodução assistida desencadeia aumento dos valores sanguíneos de estrógeno, produto do efeito das drogas indutoras de ovulação, pode interferir no mecanismo de transporte tubários por alterar a motilidade nas tubas, facilitando a retenção do ovo em sua extensão. Nos casos de fertilização *in vitro*, especulam-se como causas o uso de volume excessivo de meio de transferência injetado no útero, que extravasaria para a tuba e, ainda, a inadvertida colocação intratubária do cateter de transferência. Nessas situações, a motilidade e os movimentos ciliares da tuba podem ser insuficientes para devolver o ovo à cavidade corporal do útero, visto que muitas dessas pacientes apresentam como causa de esterilidade o fator tubário.<sup>3</sup>

O diagnóstico precoce da gravidez ectópica é importante para reduzir o risco de ruptura tubária, além de melhorar o sucesso das condutas conservadoras. Atenção especial deve ser dada às pacientes com fatores de risco.

A tríade típica do diagnóstico clínico é composta por amenorreia, sangramento vaginal e dor abdominal, sendo que na maioria das vezes o sangramento e a dor abdominal surgem após período de amenorreia. O sangramento vaginal é decorrente da descamação do endométrio por produção irregular da hCG na maioria das vezes discreto, normalmente vermelho escuro ou acastanhado. Em alguns casos o sangramento vaginal pode ser abundante o que se assemelha ao encontrado no abortamento incompleto. A sintomatologia inicial da GE nao-rota é semelhante à da gravidez tópica: atraso menstrual, náuseas e vômitos. Em 95% dos casos está presente dor progressiva em baixo ventre, quase sempre unilateral, entre 60 a 80% há sangramento genital de pequena intensidade. A GE apresenta um volume uterino menor do que na tópica. O abortamento tubário e a ruptura tubaria podem evoluir com quadro de abdome agudo hemorrágico. Além disso, o diagnóstico requer frequentemente várias dosagens de gonadotrofina

coriônica bem como ultrassom transvaginal (USGTV).<sup>8</sup>

A USGTV consegue visualizar o saco gestacional intra-uterino com 5,0 a 6,0 semanas de atraso menstrual. Quando a idade gestacional é desconhecida, os valores da b-hCG podem auxiliar na determinação da idade gestacional, além de ajudar na interpretação da USGTV. Quando o valor do b-hCG estiver maior ou igual aos valores discriminatórios supramencionados deve-se confirmar se há gravidez intra-uterina pela USGTV. A ausência de imagem de gestação tópica com valores de b-hCG acima dos valores discriminatórios é indicativo de gestação anormal. O emprego de USGTV e de medidas de b-Hcg permite a detecção precoce da GE e a adoção de conduta expectante.<sup>5</sup>

A GE pode ser tratada clínica ou cirurgicamente. Ambos os métodos são efetivos, sendo a escolha norteada pela circunstância clínica da paciente e pelo local da implantação do saco gestacional. Nas GE que se resolvem por reabsorção ou por abortamento tubário, não há necessidade de intervenção clínica ou cirúrgica.<sup>8</sup>

A conduta expectante pode ser usada quando há estabilidade hemodinâmica, massa anexial menor que 5 cm de diâmetro, ausência de evidências de vitalidade embrionária e níveis de b-hCG inferiores a 2000 mUI/ml ou decrescente. O b-hCG deve ser dosado em 24 horas e, posteriormente, a cada 48 horas até valores indetectáveis. A USGTV deve ser realizada semanalmente até o desaparecimento da massa, já que existe a possibilidade de ruptura mesmo com níveis decrescentes de b-hCG. A conduta expectante é bem sucedida em 50-70% das mulheres se o diagnóstico de GE for precoce e não-rotá.<sup>8</sup>

O medicamento mais utilizado para o tratamento clínico é o metotrexato, um antagonista do ácido fólico altamente efetivo contra o trofoblasto. O metotrexato age inibindo a enzima dihidrofolato redutase (DHFR) que é responsável por converter o ácido fólico em tetrahidrofolato, sendo esta etapa importante na síntese de DNA e RNA, dessa forma causará a diminuição de elementos necessários para síntese do DNA e RNA.<sup>5</sup>

As candidatas ao uso do metotrexato devem estar hemodinamicamente estáveis e apresentar hemograma, função hepática e função renal normais.<sup>5,8</sup> O sucesso do tratamento clínico é maior em gestação menor que 6 semanas, com massa tubária menor que 3,5 cm de diâmetro, feto morto e b-hCG inferior a 1500 mUI/ml.<sup>8</sup> Antes de começar o tratamento, devem ser realizados exames de rotina como hemograma completo, enzimas hepáticas (TGO e TGP), creatinina e tipagem sanguínea ABO-Rh.<sup>5</sup>

Quando os critérios descritos para o tratamento medicamentoso são preenchidos corretamente, o índice de sucesso é comparável com o da cirurgia conservadora.<sup>5</sup>

Um artigo de revisão concluiu que o sucesso do tratamento medicamentoso com MTX oscila de 78 a 96% em pacientes bem selecionadas. Após o tratamento, a porcentagem de permeabilidade tubária avaliada pela histerossalpingografia é de 78 a 84%. O índice de gravidez intra-uterina é de 65% e a recidiva de ectópica de 13%.<sup>5</sup>

O esquema terapêutico convencional mais utilizado para o metotrexato é a dose única de 50 mg/m<sup>2</sup> IM.<sup>8</sup> Os níveis de b-hCG são checados no dia da administração e entre o 4º e 7º dia após o emprego desta droga. As pacientes com redução dos títulos de b-hCG acima de 15%, apurada entre o quarto e o sétimo dia após a data da medicação apresentam bom prognóstico, devendo ser acompanhado com dosagens semanais de b-hCG, até atingirem os níveis pré-gravídicos. Quando a redução for menor que 15%, no sétimo dia após o emprego do metotrexato é ministrado uma nova dose, repete-se a dosagem sérica semanalmente até valores inferiores a 1500 mUI/ml. Se os níveis de b-hCG não estiverem diminuindo ou se a atividade cardíaca fetal persista após 3 doses, indica-se tratamento cirúrgico.<sup>5,8</sup>

Além desse esquema existe o protocolo de múltiplas doses que consiste na aplicação intramuscular de metotrexato na dose de 1 mg/kg (nos dias 1, 3, 5 e 7) alternando com leucovorin (ácido folínico) na dose de 0,1 mg/kg (nos dias 2, 4, 6 e 8). O acompanhamento é feito com dosagem de b-hCG no dia da aplicação inicial do metotrexato e sempre dosando antes de aplicar uma futura dose de metotrexato; caso os títulos caiam mais de 15% neste intervalo, não é necessário uma nova dose de metotrexato e, nesse protocolo, não se deve dar mais de 4 doses de metotrexato. Outro ciclo de quatro doses deve ser iniciado no 14º dia, caso os títulos de b-hCG estejam 40% acima do valor inicial. Aproximadamente 50% das pacientes não necessitarão do tratamento completo de oito dias.<sup>5</sup>

Em um estudo retrospectivo realizado pelo centro de cuidados terciários afiliado ao centro médico Chaim Sheba em Israel foram analisados 213 prontuários dos quais foi avaliado o aumento dos títulos de b-hCG no quarto dia após a dose inicial do tratamento com o metotrexato.<sup>13</sup>

Ao início do tratamento com metotrexato, cerca de 50-70% dos casos de GE tubária apresentam aumento nos títulos de b-hCG após a primeira dose do tratamento. Apesar desse aumento, a maioria dos casos apresenta sucesso terapêutico (65 - 96%). Entretanto naquelas pacientes em que o nível de b-hCG aumenta mais que 50% na mensuração do quarto dia o risco de falha é relativamente maior.<sup>13</sup>

Um outro estudo foi realizado pela Universidade de Tel Aviv de Israel, com 1703 pacientes que foram admitidas com GE, dessas pacientes 24% foi tratado com metotrexato sendo que 18%

precisou de uma dose adicional devido ao declínio inadequado dos níveis de b-hcg. As mulheres que precisaram de uma segunda dose tinham um valor de b-hcg maior (1425 mUI/ml) no dia do início do tratamento do que aquelas que precisaram de uma única dose (781 mUI/ml).<sup>14</sup>

Tabela 1

| Comparison of b-hcg levels between the success and failure groups |                                      |                                      |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Characteristic  | MTX second dose success group (n=58) | MTX second dose failure group (n=15) |
| Day-1 b-hcg mIU/ml  | 1,601 (686-2,228)                    | 2,844 (1,698-4,195)                  |
| Day-4 b-hcg mIU/ml  | 1,624 (777-2,794)                    | 3,000 (1,700-4,400)                  |
| Day-7 b-hcg mIU/ml  | 1,281 (760 – 2,550)                  | 3,689 (1,643-6,123)                  |

Fonte: Cohen A, second-dose MTX in ectopic pregnancies, Fertil Steril, 2014. 14

Dentre as pacientes que fizeram o uso da segunda dose de metotrexato 20,6% (n=15) necessitaram de intervenção cirúrgica, 13 delas por uma queda inadequada do b-hcg e 2 por suspeita de rotura tubária. A significativa diferença entre esse grupo de sucesso e fracasso da segunda dose foi observado pela medida do b-hcg na administração da segunda dose, sendo que o grupo de sucesso tinha uma mensuração de 1601 mUI/ml e o de fracasso de 2844 mUI/ml.

14

Como elincado na TABELA 1 ao comparar a mudança dos valores do b-hCG entre os dias 1 e 4 e entre os dias 4 e 7, como possível preditor para o fracasso do tratamento, não foram encontrados diferenças significantes entre as taxas de sucesso e fracasso nesses dias de acompanhamento do b-hcg, ou seja, o valor encontrado na primeira medida (entre os dias 1 e 4) quase sempre era semelhante ao da segunda medida (entre os dias 4 e 7).<sup>14</sup> Diante disso, foi feito uma analie de regressão e as evidencias sugerem que o fracasso da segunda dose tem como única variavel independente o nivel de b-hcg no dia 1, como mostrado na TABELA 2.<sup>15</sup>

Tabela 2

| MTX cycles number and medians of b-hcg levels |                               |                       |                            |
|---|-------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| MTX cycles                                    | Initial median b-hcg (mlu/ml) | b-hcg reange (mlu/ml) | Number of patients N=53(%) |
| 1   | 257                           | 430-2204              | 15 (28)                    |
| 2   | 756                           | 495-7971              | 14 (26)                    |
| 3   | 943                           | 517-12594             | 13 (24)                    |
| 4   | 755                           | 678-1372              | 4 (8)                      |
| 5   | 1565.7                        | 596-3789              | 4 (8)                      |
| 6   | 10355                         | 2641-26573            | 3 (6)                      |

Fonte: Nowak-Markwitz, hcg, MTX, and ectopic pregnancy; Fertil Steril 2009. 15

Das pacientes que apresentaram maior risco de falha do tratamento com o metotrexato, é de extrema importância maiores cuidados com relação ao acompanhamento e evolução da prenhez ectópica dessas gestantes e alertá-las sobre uma possível intervenção cirúrgica.<sup>13</sup>

Apesar de o tratamento medicamentoso, quando respeitados os critérios para tal, possuir índices de sucesso semelhantes ao tratamento cirúrgico radical, nota-se que a maioria dos casos evolui para a salpingectomia (retirada da tuba uterina). Ao realizar uma análise, a conclusão tirada para a adoção desse tratamento radical é que um grande número de casos promoveram a ida à sala de emergência por complicações, sendo assim, impossível o tratamento conservador da tuba.<sup>11</sup>

Em um trabalho retrospectivo realizado no hospital peruano Arzobispo Loayza, em 2013, foi observado que apesar da salpingectomia total, seguida da parcial, ser o procedimento mais adotado com caráter resolutivo para gestação ectópica, cerca de 80,6% das pacientes apresentava tuba contralateral intacta, preservando assim a capacidade reprodutiva da paciente.

<sup>12</sup>

Vale salientar que além do tratamento cirúrgico e medicamentoso convencional, há também tratamentos não convencionais que apresentam boas taxas de sucesso. Tratamentos minimamente invasivos como a injeção do MTX diretamente no saco gestacional guiada pelo ultrassom e a quimioembolização da artéria uterina endovascular mostram-se alternativas plausíveis no tratamento da prenhes ectópica.<sup>4</sup>

A injeção no saco gestacional guiada pela USG se torna uma alternativa viável quando há presença de embrião vivo. Após a profilaxia antibiótica e a desinfecção da região vulvovaginal introduz-se uma agulha de chiba guiada por USG diretamente no SG, promovendo altas doses de MTX no saco gestacional e reduzindo os efeitos colaterais sistêmicos na gestante.<sup>4</sup>

O tratamento de quimioembolização consiste na injeção de MTX nas artérias uterinas seguida de embolização com microesferas que promove um ambiente com altas concentrações de MTX e que por consequência promove maior degeneração trofoblástica e redução dos efeitos secundários do MTX.<sup>4</sup>

Em uma metanálise incluindo 26 estudos e 1.327 casos, o índice de sucesso do tratamento foi de aproximadamente 89%. No protocolo com múltiplas doses, o sucesso foi de 92,7% (IC95%=89-96), o qual foi significativo quando comparado com a dose única de MTX (88,1%; IC95%=86-90).<sup>5</sup> No entanto, se os critérios de seleção do estudo levarem em conta os valores iniciais da  $\beta$ -hCG e a ausência de embrião vivo, os dois protocolos são similares. A vantagem da dose única é de ser um tratamento mais simples, com menos efeitos colaterais e, em geral, a

primeira opção nos casos de gravidez tubária quando, na maioria dos casos, os títulos da b-hCG são inferiores a 5.000 mUI/mL. Por outro lado, nos casos de localização atípica da gravidez ectópica – como a gestação intersticial, cervical ou a da cicatriz de cesárea, que, em geral, cursam com títulos da b-hCG muito elevados, maiores que 5.000 e, muitas vezes, superiores a 10.000 mUI/mL – nestes casos, o protocolo com múltiplas doses é imperativo e sua indicação é reforçada devido à alta morbimortalidade, além do problema de as intervenções cirúrgicas serem mutiladoras.<sup>5</sup>

Efeitos medicamentosos adversos mais observados quando feito o tratamento com o metotrexato são distensão abdominal, aumento do beta-hcg entre os primeiro e quarto dia após o metotrexato, sangramento genital e dor abdominal. Os efeitos colaterais mais relatados são: irritação gástrica, náusea, vômito, estomatites, tontura, neutropenia, alopecia reversível e pneumonite.<sup>5,8</sup>

O metotrexato tem contra-indicação absoluta quando a gravidez é intra-utero; imunodeficiência; anemia moderada para intensa; leucopenia (leucócitos < 2000 cel/mm<sup>3</sup>) ou trombocitopenia (plaquetas <100.000); sensibilidade previa ao metotrexato, na vigência de doença pulmonar e úlcera péptica; disfunção importante hepática e renal; amamentação. Já as contra-indicações relativas são batimentos cardíacos fetais detectados pela USGTV, b-hCG inicial > 5000 mUI/ml, declínio dos títulos de b-hCG no intervalo 24/48 horas antes do tratamento, recusa em receber transfusão sanguínea e impossibilidade de dar continuidade ao acompanhamento.<sup>5</sup>

## **CONCLUSÃO**

A gravidez ectópica é uma patologia que ocasiona grande mortalidade materna, sendo considerada a principal causa de óbito materno nos primeiros três meses de gestação e por isso é de extrema importância que seja feito um diagnóstico precoce e que o saco gestacional ainda esteja íntegro, para que evite futuras complicações, como por exemplo, a rotura tubária, levando a um choque hemorrágico e até a morte.

Sendo diagnosticada antecipadamente, é importante iniciar o tratamento e este deve ser feito de acordo com o quadro clínico e desejo de cada gestante, buscando sempre a preservação do bem-estar materno. Os achados deste estudo confirmaram que dentre inúmeros tratamentos para a gravidez ectópica como, por exemplo, conduta expectante, tratamento clínico e cirúrgico, o uso de metotrexato tem sido bastante empregado, atualmente.

Foi observado também a importância dos valores no b-hcg no início do tratamento e seu

posterior aumento verificado na mensuração do quarto dia, sendo percebido que quando há aumento maior que 50% do valor inicial há uma probabilidade aumentada de falha terapêutica. Além disso naquelas paciente em que o b-hcg não teve uma redução adequada é necessário uma segunda dose. O insucesso do tratamento com o metotrexato é mais frequente quando a segunda dose é administrada em pacientes com valores de b-hcg aumentado em comparação com aquelas que tem um valor menor.

Dessa forma, associação de diagnóstico precoce e a conduta antes da ruptura tubária reduziu de forma a mortalidade materna ocasionada pela gravidez ectópica. Além disso, o uso do tratamento conservador com o MTX é importante método para preservação tubaria para aquelas mulheres que desejam engravidar.

## REFERÊNCIAS

1. Rezende Filho J. Rezende Obstetrícia, 13 ed. Brasil: Guanabara Koogan; 2018.
2. Hermógenes. Obstetrícia Básica, 3 ed. Brasil: Atheneu; 2016.
3. Zugaib M. Zugaib Obstetrícia, 2 ed. Brasil: Manole; 2012.
4. Fornazari VAV, Szejnfeld D, Júnior JE, Goldman SM. Radiologia Intervencionista e Cirurgia Endovascular no Tratamento das Prenhez Ectópicas. Einstein 2015; 13 (1)
5. Junior JE, Montenegro NAMM, Soares RC, Camano L. Gravidade Ectópica Não Rota – Diagnóstico e Tratamento. Rev Bras de Ginecol e Obstet 2008; 30 (3).
6. Fernandes MAS, Moretti TBC, Olivotti BR. Aspector Epidemiológicos e Clínico das Gestações Ectópicas em Serviço Universitário no Período de 2000 A 2004. Rev Assoc Med Bras 2007; 53 (3).
7. Rocha GHS et al. Benute GRG et al. Cabar FR et al. Pereira PP et al. De Lucia MCS et al. De Francisco RPV. Gestação Ectópica: Compreensão e Crenças a Respeito do Diagnóstico, Tratamento e Suas Repercussões. Psicologia Hospitalar 2013; 11 (2)
8. Araújo FM et al. Chaves ACL et al. da Silva FM et al. Pereira CC et al. Silveira AL et al. Valério FC. Gravidez ectópica: abordagem diagnóstica e terapêutica. Revista Médica de Minas Gerais 2008; 18 (3)
9. Fróis AC et al. Pedersoli BA et al. Júnior MHG et al. Vieira RCP et al. Santos HA et al. Viegas RMF. Tratamento da gravidez ectópica: revisão de literatura. Rev Med de Minas Gerais 2010; 20 (4)
10. John Whitridge Williams. Obstetrícia Willams, 23 ed. Estados Unidos: MC GrawHill; 2012.
11. Palacio M. A.; Morales Y. R.; Botell M. L. et al. Management of ectopic pregnancy. Rev Cubana Obstet Ginecol vol.37 no.4 Ciudad de la Habana oct.-dic. 2011
12. Guadalupe, A. I. M.; Rivera; Y. S. M.; Mendoza, S. W. M.; Del Castillo, J. F. M. et al. Características epidemiológicas, clínicas y quirúrgicas de pacientes con embarazo ectópico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Rev. peru. ginecol. obstet. vol.59 no.3 Lima jul./set. 2013

13. Mashiach R et al, Kislev I et al, Gilboa D et al, Makasi-Tovi S et al, Goldenber M. Significant increase in serum hCG levels following methotrexate therapy is associated with lower treatment success rates in ectopic pregnancy patients. Rev Europ de Obstet e Ginecol 2018.

14. Cohen A, Bibi G, Almog B, Tsafir Z, Levin I. Segunda dose de metotrexato em gravidezes ectópicas: o papel da beta gonadotrofina coriônica humana. Fertilidade e Esterilidade 2014; 102 (6)

15. Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, Spaczynski M. Valor de corte da gonadotrofina coriônica humana em relação ao número de ciclos de metotrexato no tratamento bem-sucedido da gravidez ectópica. Fertilidade e Esterilidade 2009; 92 (4)