

TRATAMENTO CLÍNICO DE GRAVIDEZ ECTÓPICA COM USO DO METOTREXATE

CLINICAL TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCY WITH METOTREXATE

**RAFAELA LOMBARDO PEIXOTO¹; RENAN MACHADO SOUZA E MELLO¹;
FÁTIMA MIRANDA²**

¹Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade do Grande Rio – Prof. José de Souza Herdy (UNIGRANRIO), Barra da Tijuca, RJ.

² Professora do Curso de Medicina da UNIGRANRIO, Barra da Tijuca, RJ. Orientador do Trabalho de Conclusão de Curso.

RESUMO

A gravidez ectópica é definida como a gestação que ocorre fora da cavidade uterina, correspondendo à aproximadamente 1% das gravidezes, tendo consequências que abrangem desde a infertilidade até o óbito da paciente, sendo considerada como a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gestação. A literatura médica tem constatado e publicado diversos relatos de casos de gravidez ectópica com as mais diversas apresentações, que frequentemente elevam seus riscos. O diagnóstico precoce da gravidez ectópica é essencial para reduzir o risco de ruptura tubária, além de melhorar o sucesso das condutas conservadoras, evitando-se assim medidas muitas vezes mutiladoras que acabam por impactar no futuro reprodutivo da paciente. Neste âmbito, o presente estudo avaliou sistematicamente 31 casos de gestantes atendidas no Hospital Universitário Pedro Ernesto nos anos de 2014 e 2015 que tiveram o diagnóstico de prenhez ectópica, na intenção de quantificar e avaliar o êxito de tratamentos conservadores, quando cabíveis, em especial o tratamento clínico com Metotrexate, quando confrontados com o tratamento usual cirúrgico.

PALAVRAS-CHAVE: Gestação Ectópica, Metotrexate, Fertilidade.

ABSTRACT

Ectopic pregnancy is defined as gestation occurring outside the uterine cavity, corresponding to approximately 1% of all pregnancies, with consequences ranging

from infertility to death of the patient, being considered as the leading cause of maternal death in the first trimester of gestation. The medical literature has verified and published several reports of cases of ectopic pregnancy with the most diverse presentations, which often increase their risks. Early diagnosis of ectopic pregnancy is essential to reduce the risk of tubal rupture, as well as improving the success of conservative management, thus avoiding often mutilating measures that end up impacting the patient's reproductive future. In this context, the present study systematically evaluated 31 cases of pregnant women attended at the Hospital Universitário Pedro Ernesto in the years 2014 and 2015 who had the diagnosis of ectopic pregnancy, in order to quantify and evaluate the success of conservative treatments, when applicable, especially Clinical treatment with Methotrexate when faced with the usual surgical treatment.

KEYWORDS: Ectopic Pregnancy. Methotrexate. Fertility.

INTRODUÇÃO

A gravidez ectópica é definida como a gestação que ocorre fora da cavidade uterina. Aproximadamente 1% das gravidezes são ectópicas, com algumas se resolvendo espontaneamente enquanto outras continuam a se desenvolver, conseqüentemente levando à ruptura tubária, sendo considerada como a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gestação.

Nos últimos anos a literatura médica tem publicado diversos relatos de casos de gravidez ectópica de localização atípica (intersticial, cervical, cicatriz de cesárea, ovariana e abdominal), que representam situações de elevada morbimortalidade¹. Dentre seus principais fatores de risco estão: histórico de cirurgia prévia; contracepção com pílulas de progesterona; histórico de prenhez ectópica prévia; fertilização assistida, entre outros.

Deve-se estar atento ao diagnóstico precoce no intento de que este seja realizado antes da ruptura tubária, para que se possa investir em condutas conservadoras, evitando-se assim tratamentos emergenciais. Para tanto, diante de uma suspeita clínica, deve-se lançar mão de exames complementares, como a dosagem sérica da fração β (beta) do hormônio gonadotrófico coriônico (b-hCG) e a ultra-sonografia transvaginal (USTV). Entre os tratamentos possíveis temos a laparoscopia com salpingostomia (sendo mais vantajosa com relação à abordagem

abdominal devido à possibilidade de se manter à tuba intacta, caso esta possa ser recuperada), o tratamento medicamentoso com metotrexato (MTX)² e a conduta expectante.

A associação de diagnóstico precoce e a conduta antes da ruptura tubária reduziu de forma espantosa a mortalidade materna ocasionada pela gravidez ectópica, tendo as condutas conservadoras, como o tratamento medicamentoso com MTX, evitado muitas cirurgias mutiladoras.

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

DEFINIÇÕES

A gestação ectópica (GE) trata-se de uma complicação relativamente comum e a principal causa de morte materna no primeiro trimestre da gravidez tendo na gestação tubária a sua forma mais frequente, correspondendo por mais de 90% dos casos, ao passo que as gravidezes ectópicas não tubárias representam menos de 10% de todas as ectópicas, mas estão associadas à elevada morbidade. Sabe-se também que o diagnóstico tardio e a escolha do tratamento inadequado para GE são apontados como as principais causas do óbito nestes casos.

Estudos epidemiológicos demonstram prevalência de aproximadamente 1% de GE entre as gestantes nos Estados Unidos e em países Europeus. No entanto, achados estatísticos de países em desenvolvimento apontam para uma maior prevalência, chegando a aproximadamente 3%, como encontrado na Nigéria. No Brasil, a escassez de estudos sobre este quadro clínico não permite identificação da real prevalência.

O quadro apresenta como principais fatores de risco: gravidez ectópica prévia, história de cirurgia tubária incluindo a laqueadura, infecção tubária, doenças sexualmente transmissíveis, aderências pélvicas, uso de dispositivo intrauterino, técnicas de reprodução assistida, tabagismo, entre outros. O conhecimento destes é muito importante porque, assim, pode-se monitorizar pacientes com potencial risco de gravidez ectópica⁷.

Localização mais comum da GE, a trompa de Falópio tem papel crucial no sucesso do processo reprodutivo humano, realizando o transporte do embrião para implantação no útero e dando suporte ao desenvolvimento pré-implantação do embrião, fornecendo nutrição e mediando mecanismos parácrinos de sinalização materno-embriónica. Seu segmento intersticial se encontra dentro da parede

muscular do útero. A gravidez intersticial é responsável por até 1 a 3% de todas as gestações. A rotura de uma gestação avançada pode resultar em hemorragia catastrófica, com uma taxa de mortalidade de até 2% das gestações.

Dentre as localizações atípicas mais frequentes são: intersticial, cervical, cicatriz de cesárea, ovariana e abdominal¹. Destas, podemos destacar a gestação cervical, com incidência que corresponde a 0,1% de todas as gestações ectópicas. No entanto, sua incidência parece estar aumentando, parcialmente devido a novas formas de reprodução assistida e também devido à disseminação de infecções genitais. A maioria das gestações cervicais termina em abortamento sem que tenha identificação clínica. Entretanto, quando o ovo continua a crescer em direção ao canal endocervical, instalam-se edema, neovascularização, alterações necróticas e degenerativas, que se traduzem clinicamente pela hemorragia³. Destaca-se, também, a implantação de uma gravidez na cicatriz de cesárea, de apresentação mais rara, porém com elevada morbimortalidade. A incidência estimada em 6,1% de todas as gestações ectópicas em mulheres com antecedente de uma cesárea anterior. A gravidez na cicatriz de cesárea pode causar complicações catastróficas⁴ como rutura uterina que causa uma grave hemorragia com risco de vida e leva à histerectomia que compromete o futuro reprodutivo, sendo esta uma herança mórbida do aumento no número de cesarianas⁶.

DIAGNÓSTICO

A precocidade do diagnóstico ultrassonográfico transvaginal vem permitindo tratamentos mais conservadores⁵, além de reduzir o risco de ruptura tubária. Na vigência de atraso menstrual, o sangramento genital e/ou a dor abdominal são indicadores de risco para gravidez ectópica. Nestes casos, deve ser realizado acompanhamento cuidadoso até o diagnóstico ser elucidado. Na paciente hemodinamicamente estável, deve esta condição, em geral, ser diagnosticada de forma não invasiva pela ultrassonografia antes de ocorrer ruptura tubária, complementando-se com outros exames, como a evolução dos títulos do beta-HCG e a ultrassonografia transvaginal (USTV)¹.

Em uma gravidez normal, a concentração no primeiro trimestre do beta-HCG aumenta rapidamente⁸. Quando a idade gestacional é desconhecida, os valores do beta-HCG podem auxiliar na sua determinação. O valor discriminatório do beta-HCG é de 1.500 a 2.000 mUI/mL, ou seja, com valores superiores a este, a gestação

intrauterina deveria ser confirmada à USTV¹. A viabilidade fetal é considerada quando se verifica um aumento ao longo de 48 horas de pelo menos 66%. A gravidez ectópica pode apresentar os níveis variantes do hormônio ou em platô. Se os valores iniciais do beta-HCG forem inferiores ao da zona discriminatória e a USTV não visualizar gravidez tópica ou ectópica, é necessária a dosagem seriada do beta-HCG, para confirmar a viabilidade fetal. Num paciente com um aumento subnormal na concentração de beta-HCG, a inviabilidade é assumida, e investigações mais invasivas podem ser utilizadas. A curetagem uterina e o exame anatomopatológico auxiliam no diagnóstico diferencial entre gestação ectópica e aborto⁸. Os casos em que o beta-HCG continua a subir após a curetagem confirmam o diagnóstico de gravidez ectópica. A demonstração da duplicação normal dos níveis séricos durante 48 horas suporta um diagnóstico de viabilidade fetal mas não descarta a gravidez ectópica, e uma concentração de beta-HCG em ascensão que não consegue atingir 50% sugere uma falha ou gravidez ectópica. Níveis decrescentes confirmam inviabilidade, mas não descarta a gravidez ectópica.

A USTV consegue visualizar o saco gestacional intrauterino com 5,0 a 6,0 semanas de atraso menstrual. A ausência de imagem de gestação tópica com valores do beta-HCG acima da zona discriminatória é indicativo de gestação anormal. Achados sugestivos de GE incluem um útero vazio, imagem cística ou sólida e massas tubárias e hematossalpinge. Quando os valores do beta-HCG ultrapassarem o valor discriminatório, a USTV deve ser realizada para documentar a presença ou a ausência de gravidez intrauterina. O aprimoramento do diagnóstico da gravidez ectópica tem levado à diagnósticos mais precoces e, em geral, com métodos não invasivos. Isso tem mudado o perfil da apresentação clínica da gravidez ectópica, de uma situação de risco de vida necessitando de cirurgia de emergência para uma nova situação com condições mais favoráveis.

CONDUTA

A cirurgia é a conduta usual, no entanto, pelo fato de estas serem mutiladoras, o tratamento clínico com metotrexate (MTX) passou a ser uma alternativa terapêutica importante. As opções cirúrgicas incluem salpingectomia ou salpingostomia (cirurgia conservadora), realizada por laparoscopia ou laparotomia. A laparotomia é reservada para pacientes com extensa hemorragia intraperitoneal,

comprometimento intravascular, instabilidade hemodinâmica ou má visualização da pelve no momento da laparoscopia.

A salpingectomia está indicada em pacientes com prole constituída, nos casos de lesão tubária irreparável, nas tentativas de salpingostomia com sangramento persistente, recidiva de gravidez ectópica na mesma tuba e quando os títulos do beta-HCG são muito elevados.

Para os pacientes que desejam preservar a fertilidade futura, salpingostomia é preferida, podendo, porém, resultar na recorrência dos sintomas por evacuação inadequada dos produtos da concepção, devendo-se verificar o nível de beta-HCG semanalmente após a salpingostomia, para garantir que ele atinge o nível próximo a zero⁹. Títulos em declínio requerem apenas acompanhamento. Por outro lado, quando em ascensão, está indicado tratamento com MTX. O risco é aumentado nos casos de diagnóstico muito precoce, quando a massa anexial é inferior a 2 cm e quando títulos de beta-HCG iniciais são elevados¹. Nos casos onde a salpingostomia é realizada, o risco de recidiva de gravidez ectópica na ordem de 15%.

A abordagem medicamentosa é feita com o MTX, um antagonista do ácido fólico que leva à inibição da enzima dehidrofolato redutase, com consequente diminuição de elementos necessários para síntese de DNA e RNA¹⁰. O protocolo mais utilizado é o de dose única, através da administração de 50 mg/m² intramuscular. Doses múltiplas são reservadas para casos com títulos mais altos de beta-HCG e gestações de localização atípica com embrião morto, sendo feitas com Metotrexate (1mg/kg) e Ácido Fólico (0,1mg/Kg) em dias alternados até a queda da concentração dos níveis séricos de beta HCG. Em casos de embrião vivo é feita a administração de MTX local, guiada por ultrassonografia¹.

Deve ser oferecido como primeira linha no tratamento de pacientes capazes de aderir ao seguimento e que preencham todos os seguintes critérios: ausência de dor significativa, gestação íntegra, massa anexial menor que 35 mm, ausência de batimentos cardioembrionários, beta-HCG menor que 1.500 UI/l, títulos de beta-HCG em ascensão 48 horas antes do início do tratamento. Em pacientes com valores de beta-HCG entre 1.500 e 5.000 UI/ml, as taxas de falha e necessidade de intervenções são maiores, porém, desde que preencham os demais critérios

descritos, o tratamento medicamentoso também pode ser oferecido como alternativa, pois as taxas de sucesso ainda são consideráveis¹¹.

As contraindicações relativas são: batimentos cardíacos fetais presentes, beta-HCG inicial maior que 5.000 UI/ml e recusa em receber transfusão sanguínea. Antes do início do tratamento, deve-se realizar os seguintes exames de rotina: hemograma completo, enzimas hepáticas (TGO e TGP), creatinina e tipagem sanguínea AB0-Rh, raio-X de tórax (quando houver história prévia de doença pulmonar). A ascensão dos títulos deve ser confirmada com a dosagem seriada de beta-HCG com intervalo de 48 horas previamente ao início do tratamento¹⁰.

As contraindicações absolutas são: gravidez intrauterina; imunodeficiência; anemia moderada à intensa, leucopenia ou trombocitopenia; sensibilidade prévia ao Metotrexate, na vigência de doença pulmonar e úlcera péptica; disfunção importante hepática e renal; amamentação, entre outras.

ACOMPANHAMENTO E RESULTADOS

O acompanhamento se faz por meio de dosagens de beta-HCG, realizadas no dia da administração do MTX e no sétimo dia após o emprego desta droga. As pacientes com redução dos títulos de beta-HCG acima de 15%, apurada no sétimo dia, apresentam bom prognóstico, devendo ser acompanhadas com dosagens semanais da beta-HCG, até os títulos ficarem negativos². Quando a redução for menor que 15%, no sétimo dia após o emprego do MTX é administrada nova dose do quimioterápico. Caso não ocorra queda dos títulos, pode ser administrada a terceira dose de MTX. Em média, os títulos de beta-HCG negativam em três semanas. No entanto, pacientes com valores mais altos podem levar seis a oito semanas para atingirem este objetivo. Quando os critérios descritos para o tratamento medicamentoso são preenchidos corretamente, o índice de sucesso é comparável ao da cirurgia conservadora, oscilando entre 78% e 96%. Após o tratamento, a percentagem de permeabilidade tubária avaliada pela histerossalpingografia é de 78% a 84%. O índice de gravidez intrauterina é de 65%, e a recidiva de ectópica de 13%.

O seguimento nos casos com boa resposta é semelhante nos protocolos de dose única e doses múltiplas, com dosagens de beta-HCG semanais até a negativação, não existindo trabalhos mostrando superioridade de qualquer dos dois esquemas de tratamento com MTX.

As pacientes submetidas ao tratamento com MTX devem seguir algumas orientações, devendo evitar: relações sexuais até os títulos da beta-HCG negativarem; exame ginecológico e USTV durante o acompanhamento; exposição solar para diminuir o risco de dermatites pelo Metotrexate; ingestão de bebidas alcoólicas; ingestão de aspirina (substitui-se por paracetamol); ingestão de comidas e suplementos que contenham ácido fólico; ingestão de alimentos que produzam gases por causarem dor abdominal. Deve-se também evitar nova concepção até o desaparecimento da gravidez ectópica na USTV e por período de três meses após a utilização do MTX devido ao risco de teratogenicidade.

Vale ressaltar a importância da administração de imunoglobulina anti-D nas pacientes Rh-negativo.

EFEITOS ADVERSOS E COLATERAIS

Em 40% dos casos, pode ocorrer dor abdominal com o uso do MTX, que surge entre o terceiro e o sétimo dias após a aplicação. No entanto, esta dor melhora em quatro a 12 horas após o seu início. Quando a dor é intensa e persistente, deve-se realizar uma avaliação clínica detalhada, com a análise do hematócrito e USTV para descartar ruptura tubária.

Os efeitos adversos mais observados do tratamento com MTX são: distensão abdominal, aumento do beta-HCG entre o primeiro e o quarto dias após o uso, sangramento genital e dor abdominal. Os efeitos colaterais mais relatados são: irritação gástrica, náusea, vômitos, estomatites, tontura, neutropenia reversível e pneumonite¹.

CONDUTA EXPECTANTE

A conduta expectante consiste no acompanhamento das pacientes com dosagens seriadas dos títulos do beta-HCG, sem intervenção cirúrgica ou medicamentosa. Tem sido reconhecida como uma opção aceitável para muitas mulheres com gravidez ectópica tubária. Segundo alguns critérios, até um terço das mulheres diagnosticadas com uma gravidez ectópica tubária por ultrassom transvaginal de alta resolução podem aderir a uma conduta expectante, sem qualquer intervenção, poupando assim, esses pacientes à morbidade da cirurgia e os efeitos colaterais do tratamento médico¹². O principal critério para esta conduta é a demonstração de que a gestação está em involução, com queda dos títulos do

beta-HCG no intervalo de 48 horas. O acompanhamento é realizado ambulatorialmente com dosagens seriadas do beta-HCG a cada sete dias, até que o teste se torne negativo.

Esta opção de tratamento tem bons resultados quanto à preservação do futuro reprodutivo, sendo uma conduta mais segura frente às opções cirúrgicas desta condição. Trata-se também de uma alternativa ao procedimento cirúrgico naquelas que tenham contra-indicação ou desejem evitá-lo, ou, ainda, para locais que não disponham de cirurgia laparoscópica.

Todas as pacientes submetidas a tratamento medicamentoso ou expectante devem ser orientadas a realizar histerossalpingografia após o desaparecimento da massa na ultrassonografia.

FUTURO REPRODUTIVO

O futuro reprodutivo pode ser avaliado, de forma indireta, pela histerossalpingografia ou, direta, pelas futuras gestações. Muitos questionam qual a taxa de sucesso verdadeiro das condutas conservadoras, se seria apenas evitar a cirurgia, ou se seria o retorno dos títulos do beta-HCG a valores negativos, ou desaparecimento da massa anexial à ultrassonografia¹⁰, ou a permeabilidade da tuba avaliada por histerossalpingografia ou a ocorrência de uma nova gravidez intrauterina.

Outra indagação é se será justo preservar uma tuba doente, ou pior, se será iatrogênico ressecar uma tuba saudável? Diversos estudos compararam a eficácia da salpingectomia ou da salpingostomia em relação ao futuro reprodutivo. Existe grande controvérsia na literatura, não havendo consenso.

Outros estudos comparam o futuro reprodutivo entre o tratamento clínico e o cirúrgico. Recentes estudos avaliaram o índice de gestação intrauterina após a salpingectomia, salpingostomia e tratamento sistêmico com MTX e obtiveram as seguintes taxas: 44,2, 54,2 e 56,5%, respectivamente¹³. Concluíram que as condutas conservadoras contribuem para um melhor porvir obstétrico.

Casos tratados clinicamente com MTX com valores acima de 5.000 mUI/mL estiveram associados com maior índice de obstrução tubária. Desta forma, as condutas conservadoras como a salpingostomia e o tratamento com MTX devem ser realizadas, de preferência, nos casos com títulos de beta-HCG inferiores a 5.000

mUI/mL. A permeabilidade tubária, após o tratamento com MTX, é de 84% e, após a conduta expectante, de 78%¹⁴.

METODOLOGIA

O material em estudo foi obtido a partir dos prontuários de todas as gestantes internadas no núcleo perinatal do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) nos anos de 2014 e 2015. Dentre essas gestantes selecionamos as que tiveram o diagnóstico de gravidez ectópica. Os dados retirados dos prontuários para análise epidemiológica foram idade materna, número de gestações, número de paridade, idade gestacional segundo a data da última menstruação (DUM), idade gestacional segundo a ultrassonografia, e o tratamento clínico (com uso do Metotrexate) ou cirúrgico. A partir do diagnóstico de gravidez ectópica foram selecionadas 37 gestantes. Sendo 6 delas excluídas do estudo pois não tinham em seu prontuário a idade gestacional. Das pacientes selecionadas, prevaleceram as que tiveram idade gestacional pela ultrassonografia, pois se trata do valor mais fidedigno. Aquelas que não tinham o valor baseado no exame de imagem, consideramos o valor segundo a data da última menstruação. Os dados coletados foram armazenados no software Epiinfo 3,5, e a partir deles foram elaboradas tabelas com a idade materna, idade gestacional, número de gestações, paridade, tratamento clínico, tratamento cirúrgico e se foi exitoso ou não exitoso.

RESULTADOS

Foram incluídas nesta avaliação 31 gestantes. Das pacientes selecionadas, a idade materna variou entre 21 e 41 anos, sendo que 19,4% estavam na faixa etária menor ou igual a 25 anos e 80,6% tinham mais que 25 anos. A mediana foi de 31 anos. (Tabela 1)(Tabela2). A respeito do número de gestações 22,6% ocorreram na primeira gravidez, 32,3% ocorreram em uma segunda gestação. Dentre as 31 mulheres selecionadas para esse estudo, 6 delas tiveram gravidez ectópica em alguma gestação anterior. (Tabela 3). Quanto a idade gestacional, foram analisadas pelo número de semanas. Caso a paciente tenha o número de dias mais próximo ao fim da semana, consideramos o valor da próxima semana em relação ao valor da semana atual. Sendo assim a menor idade gestacional foi de 4 semanas e a maior foi de 17 semanas. A média da idade foi de 7,6552 semanas e a mediana foi em torno de 7 semanas. (Tabela 4). O tratamento clínico com Metotrexate foi instituído

naquelas pacientes que tinham critérios para o uso da medicação (São estes critérios: Estabilidade hemodinâmica, diâmetro da massa anexial menor ou igual a 3,5cm, ausência de dor abdominal intensa ou persistente, impossibilidade do paciente em realizar o acompanhamento até a resolução do tratamento, função hepática e renal normais, desejo de gravidez futura e termo de consentimento assinado). De acordo com a idade gestacional, foi possível o tratamento conservador desde idades iniciais, quanto mais avançadas. (Tabela 5). A maioria das mulheres com idade acima de 25 anos (76,2%), realizaram tratamento clínico. Apenas 2 gestantes que eram maiores de 25 anos o tratamento clínico não foi suficiente para resolução do quadro (Tabela 6) (Tabela 9), sendo necessária a indicação do tratamento cirúrgico (tabela 7). As pacientes que foram submetidas ao tratamento cirúrgico, 80% eram múltíparas e 20% primíparas (tabela 8). 75% das gestantes múltíparas foram submetidas ao tratamento clínico e 25% ao cirúrgico. (Tabela 9). Das gestantes com idade igual ou inferior à 25 anos apenas 1 gravidez ectópica era Não tubaria e 5 tubarias. Das maiores de 25 anos 4% foram não tubarias e 96% tubarias. (Tabela 10).

TABELA 1 – Idade materna

Idade Materna	Frequência	Porcentagem	Porcentagem acumulada
<=25	6	19,4%	19,4%
>25	25	80,6%	100,0%
Total	31	100,0%	100,0%

TABELA 2 – Frequência da idade materna

Idade	Frequência	Porcentagem	Porcentagem acumulada
21	1	3,2%	3,2%
23	1	3,2%	6,5%
24	1	3,2%	9,7%
25	3	9,7%	19,4%
26	2	6,5%	25,8%
27	1	3,2%	29,0%
28	1	3,2%	32,3%
29	3	9,7%	41,9%
30	2	6,5%	48,4%
31	5	16,1%	64,5%

32	1	3,2%	67,7%
34	2	6,5%	74,2%
36	2	6,5%	80,6%
37	1	3,2%	83,9%
38	1	3,2%	87,1%
39	2	6,5%	93,5%
41	2	6,5%	100,0%
Total	31	100,0%	100,0%

TABELA 3 – Frequência do número de gestações

Número de Gestações	Frequência	Porcentagem	Porcentagem acumulada
1	7	22,6%	22,6%
2	10	32,3%	54,8%
3	8	25,8%	80,6%
5	3	9,7%	90,3%
6	1	3,2%	93,5%
7	1	3,2%	96,8%
8	1	3,2%	100,0%
Total	31	100,0%	100,0%

TABELA 4 – Frequência da idade gestacional

Idade Gestacional	Frequência	Porcentagem	Porcentagem acumulada
4	3	10,3%	10,3%
5	2	6,9%	17,2%
6	5	17,2%	34,5%
7	6	20,7%	55,2%
8	6	20,7%	75,9%
9	3	10,3%	86,2%
10	2	6,9%	93,1%
16	1	3,4%	96,6%
17	1	3,4%	100,0%
Total	29	100,0%	100,0%

TABELA 5 – Pacientes que tiveram tratamento clínico variando conforme idade gestacional

Tratamento apenas Clínico		
Idade Gestacional	Número de pacientes	TOTAL
4	1	1
5	2	2
6	3	3
7	4	4
8	5	5
9	2	2
10	1	1
17	1	1
TOTAL	19	19

TABELA 6 – Desfecho dos tratamentos. Das gestantes analisadas apenas duas que tiveram tratamento inicialmente clínico, necessitaram de abordagem cirúrgica.

Tratamento	Frequência	Porcentagem	Porcentagem acumulada
Exitoso	29	93,5%	93,5%
Inexitoso	2	6,5%	100,0%
Total	31	100,0%	100,0%

TABELA 7 – Tratamento clínico conforme idade materna. Como mostra a tabela, a maior parte dos pacientes foram submetidos ao tratamento clínico.

Tratamento clínico		
Idade Materna	Número de pacientes	TOTAL
<=25	5	5 (23,8%)
>25	16	16 (76,2%)
TOTAL	21	21(100%)

TABELA 8 – Tratamento cirúrgico conforme paridade

Tratamento Cirúrgico		
Paridade	Número de pacientes	TOTAL
Múltiparas	8	8
Linha %	100,0	100,0
Col %	80,0	80,0
Primíparas	2	2
Linha %	100,0	100,0
Col %	20,0	20,0

TOTAL	10	10
Linha %	100,0	100,0
Col %	100,0	100,0

TABELA 9 – Análise do tipo do tratamento em comparação com a idade materna. Observe que apenas 2 casos que tinham indicação de tratamento conservador foram necessários abordagem cirúrgica

Estudo do tipo do tratamento e idade materna					
Idade Materna	Cirúrgico	Clínico/cirúrgico	Clinico	Clinico/ cirúrgico	TOTAL
<=25	1	0	5	0	6
Linha %	16,7	0,0	83,3	0,0	100,0
Col %	10,0	0,0	26,3	0,0	19,4
>25	9	1	14	1	25
Linha %	36,0	4,0	56,0	4,0	100,0
Col %	90,0	100,0	73,7	100,0	80,6
TOTAL	10	1	19	1	31

TABELA 10 – Tipo de tratamento pela paridade. Evidenciando que independente da paridade, na maioria dos casos o tratamento clínico foi instituído

Tratamento x Paridade			
Paridade	Cirúrgico	Clinico	TOTAL
Múltipara	7	15	22
Linha %	31,8	68,2	100,0
Col %	77,8	75,0	75,9
Primípara	2	5	7
Linha %	28,6	71,4	100,0
Col %	22,2	25,0	24,1
TOTAL	9	20	29
Linha %	31,0	69,0	100,0
Col %	100,0	100,0	100,0

TABELA 11 – Das gestantes com idade igual ou inferior à 25 anos apenas 1 gravidez ectópica era não tubária e 5 tubárias. Das maiores de 25 anos 4% foram não tubárias e 96% tubárias

Idade gestacional x sitio de implantação			
Idade Materna	Não tubária	Tubária	TOTAL
<=25	1	5	6
Linha %	16,7	83,3	100,0
Col %	50,0	17,2	19,4
>25	1	24	25
Linha %	4,0	96,0	100,0
Col %	50,0	82,8	80,6
TOTAL	2	29	31

Linha %	6,5	93,5	100,0
Col %	100,0	100,0	100,0

DISCUSSÃO

Entre os trabalhos revisados, foram encontrados vários relatos que associam a idade a uma maior ocorrência de casos de prenhez ectópica. Entre as diversas explicações para a associação entre idade materna e prenhez ectópica, a mais importante delas é que mulheres com idade mais avançada estiveram por muito mais tempo expostas aos fatores de risco, o que ocasiona diversas alterações na motilidade tubária, com conseqüente atraso do transporte do ovo e posterior implantação deste na tuba. Há também a hipótese que alterações hormonais do próprio corpo, com o passar dos anos, venham a causar as mesmas alterações já citadas. O presente estudo identificou que 80,6% das mulheres tinham idade acima de 25 anos variando entre 26 e 41 anos. 19,4% com idade variando entre 21 e 25 anos.

Com relação ao fator paridade, a hipótese mais aceita é que as diversas gestações podem causar alterações anatômicas e funcionais devido ao próprio processo de gestação intrauterina, o que pode levar as alterações de motilidade e implantação¹⁵. Os dados de paridade da amostragem mostram que a porcentagem de incidência de casos de prenhez ectópica aumenta conjuntamente com o aumento do índice de paridade das mulheres. Como prova desta afirmação foi constatado que 22,6% são primíparas e 77,4% multíparas.

Segundo um estudo sobre prenhez ectópica na atenção básica¹⁶, foi identificado que das mulheres com gestação ectópica 98,3% correspondem a localização tubária e extra tubária em 1,7%. Assim foi visto com as pacientes do Núcleo Perinatal, nas quais tiveram 93,5% das implantações na tuba uterina e em 6,5% em outros sítios (cicatriz de cessaria previa e cervical). No caso dessas duas pacientes, como se trata de uma localização atípica, seu tratamento deve ser individualizado. Nesses casos o tratamento instituído foi clínico exitoso com uso do Metotrexate.

A principal alteração relacionada a gestação ectópica é a lesão tubária. Mulheres que foram tratadas de maneira conservadora para gestações ectópicas previas, possuem alto risco de recorrência em cerca de 15%. Vários fatores de risco descritos na literatura estão relacionados à hipótese de que a ocorrência de

alteração do meio interno das tubas pode ocasionar lesões que causem alteração e prejuízo do transporte do embrião, assim como em sua implantação. Esse risco está associado tanto a condição subjacente que levou ao primeiro episódio de gestação ectópica, quanto a escolha pelo tipo do tratamento. Na amostragem, apenas 4 pacientes tiveram gestação ectópica prévia. Isso corresponde à 12,9% das pacientes estudadas. Não tinham em seus prontuários outros dados de lesões tubárias, uso de indutores de ovulação, doenças inflamatórias pélvicas prévias.

O diagnóstico precoce da gravidez ectópica é essencial para reduzir o risco de ruptura tubária, além de melhorar o sucesso das condutas conservadoras. As manifestações clínicas da prenhez ectópica tipicamente aparecem entre 6-8 semanas, podendo, entretanto, aparecer mais tarde especialmente nas gestações que não se desenvolvem na tuba uterina. No nosso estudo, ao momento do diagnóstico 75,9% das pacientes estavam na oitava semana de gestação. A paciente com idade gestacional mais avançada (17 semanas) era justamente a que se localizava na cervical, dessa forma concluímos que nosso estudo reproduziu exatamente o descrito na literatura.

Sobre o tratamento instituído, apenas 2 das 31 pacientes tiveram o tratamento inexitoso, ou seja, iniciaram com o Metotrexate, mas não foi o suficiente para completa resolução do quadro de prenhez ectópica. Esse número corresponde a 6,4% do total de pacientes abordadas. Das pacientes com idade menor ou igual a 25 anos 16,7% realizaram abordagem cirúrgica e 83,3% abordagem conservadora. As pacientes mais velhas, ou seja, com mais de 25 anos 36% tiveram o tratamento cirúrgico e 56% tratamento clínico.

CONCLUSÕES

Considerando-se todas as particularidades da gravidez ectópica, bem como de todas as suas formas e apresentações, e, tendo em vista, que esta é uma condição de importante prevalência com consequências que abrangem desde a infertilidade até o óbito das pacientes, as pesquisas seguem tentando demonstrar a eficácia dos tratamentos menos invasivos, bem como do diagnóstico precoce, visando o menor impacto na vida da gestante.

Diante dos resultados obtidos pelo presente trabalho através da avaliação sistemática dos casos de 31 gestantes atendidas no Hospital Universitário Pedro Ernesto, juntamente com uma breve revisão bibliográfica do tema, pudemos

constatar e confirmar os dados encontrados na literatura. Constatamos que gestantes múltiplas ou que se encontrem com mais de 25 anos de idade tendem a apresentar maior incidência de gravidez ectópica. Constatamos ainda que, quanto mais cedo se identifica o quadro, maiores as chances de abordagem conservadora, bem como de se preservar a fertilidade da paciente e de se evitar procedimentos com frequência mutiladores. Nesse âmbito, nosso trabalho avaliou, principalmente, pacientes que foram abordadas conservadoramente, com o uso de metotrexato, e/ou cirurgicamente. As taxas de sucesso com o uso do metotrexato, quando cabível, são extremamente satisfatórias.

Desta forma, concluímos que se faz cada vez mais necessário o acompanhamento pré-natal desde o início da gestação, afim de identificar possíveis complicações e condições com a maior antecedência possível, de forma que a conduta escolhida, seja ela qual for, possa garantir a saúde e a integridade da paciente.

REFERÊNCIAS

1. Junior JE, Montenegro NAMM, Soares RC, et al. Gravidez ectópica não rota - diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30(3):149-59.
2. Brito MB; Silva JCR; Barbora HF. Tratamento clínico da gravidez ectópica com metotrexato. *Rev. Feminina*, p. 29 – 34, 2009.
3. Sinsek Y; Ay MO. Analysis of ectopic pregnancies admitted to emergency departamento. *Turk J Emerg Med*. 2015; 15(4): 151–154.
4. Molinaro TA; Barnhart KT. Ectopic Pregnancies in Usual Locations. *Semin Reprod Med*. 2007;25(2):123-130.
5. Linhares JJ; Prado DS; Silva HF; Garcia SL; David SD; Ruas F. et al. Tratamento de gravidez cervical viável com aplicação intra-amniótica de metotrexate: relato de um caso. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006; 28(10): 607-11.
6. Yela DA; Marchiani N. Tratamento conservador da gravidez ectópica em cicatriz de cesárea: relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013; 35(5):233-7
7. Filho FAF, Oliveira JS, Melo KA, Gomes AN, Leite MS. Metotrexato no tratamento da gravidez ectópica: análise retrospectiva de riscos em protocolo terapêutico. *Rev Bras Farm*. 2014;5(1):48-53
8. Murray H; Baakdah H; Bardell T; Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ*. 2005; 173(8): 905-912.
9. Barash JH, Buchanan EM, Hillson C. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Am Fam Physician*. 2014 1;90(1):34-40.

10. Magalhães ALC, Jesus NR, Trajano AJB. Tratamento clínico da gravidez ectópica. *Rev HUPE*, 2015 set. 30;14(2): 24-28.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage. *Roy Col of Obstet and Gynaecol*.154, 2012.
12. Mavrellos D; Helmy S; Derdelis G; Jauniaux E; Jurkovic D. β -hCG resolution times during expectant management of tubal ectopic pregnancies. *Bmc Wom Heal*. 2015; 15: 43.
13. Serror V; Gelfucci F; Gerbaud L; Pouly JL; Fernandez H; Job-Spira N; et al. Care pathways for ectopic pregnancy: a population-based cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril*. 2007;87(4):737-48.
14. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, et al. Pregnancy related mortality in the United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol*. 2003;101(2):289-96.
15. Santos et al. Perfil das mulheres acometidas por gravidez ectópica tubária. *Femina*. 2007;35(8): 477-481.
16. López-luque PR, Bergal-Mateo GJ, López-Olivares MC. Ectopic pregnancy: Its current interest in Primary Health Care. *SEMERGEN*. 2014;40(4): 211-217.
17. Cui F, Xu S, Huang Y, Yan Q, Lang X. Comparison on efficacy between the different timings of methotrexate administration combined with laparoscopy in the treatment of salpingocystitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zh*. 2015;95(45): 3663-3667.
18. Ades A, Pargui S. Video Article: Laparoscopic resection of caesarean scar ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;17(1): 155-158.