

Tratamento conservador da gravidez ectópica íntegra com metotrexato

Conservative treatment of intact ectopic pregnancy with methotrexate

Tratamiento conservador del embarazo ectópico intacto con metotrexato

Recebido: 16/07/2022 | Revisado: 28/07/2022 | Aceito: 30/07/2022 | Publicado: 08/08/2022

Isabel Andretto de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9500-8504>
Centro Universitário Serra dos Órgãos Teresópolis, Brasil
E-mail: isah.andretto@gmail.com

Leila Cristina Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8360-3189>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: lcs1507@yahoo.com.br

Denise Leite Maia Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4679-1859>
Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil
Centro Universitário Serra dos Órgãos Teresópolis, Brasil
E-mail: denimonteiro2@yahoo.com.br

Resumo

Introdução: A gravidez ectópica (GE) é definida, de forma geral, como a implantação do blastocisto fora da cavidade uterina, sinônimo de gravidez extrauterina. **Objetivo:** Analisar a eficácia do tratamento conservador com metotrexato (MTX) na GE íntegra. **Métodos:** Trata-se de revisão sistemática realizada através de ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed) e LILACS, com a seguinte estratégia de busca: ("Pregnancy, Ectopic"[Majr] AND "Drug Therapy"[Mesh]). **Resultados:** Os estudos selecionados convergem para a demonstração da eficácia do tratamento conservador com MTX na GE íntegra e foram agrupados em três grupos principais: Pacientes submetidas ao tratamento conservador com MTX no protocolo de dose única (DU), pacientes submetidas ao protocolo de dose dupla (DD) e pacientes submetidas ao tratamento conservador e que não atendem os critérios do protocolo para o uso do MTX. Os resultados mostraram que protocolo de DU de MTX tem eficácia suficiente no tratamento da GE, porém em pacientes fora dos parâmetros exigidos pelo protocolo atual o sucesso do tratamento aumenta com o uso do método de DD ou dose múltipla. **Conclusões:** O protocolo de DU com a opção de elaborar para uma segunda dose em caso de falha do tratamento pode ser o tratamento ideal para GE íntegra.

Palavras-chave: Gravidez; Ectópica; Tratamento farmacológico.

Abstract

Introduction: Ectopic pregnancy (EP) is generally defined as the implantation of the blastocyst outside the uterine cavity, synonymous with extrauterine pregnancy. **Objective:** To analyze the effectiveness of conservative treatment with methotrexate (MTX) in intact EP. **Methods:** This is a systematic review carried out through extensive research in the medical literature using the electronic databases: Medline (PubMed) and LILACS, with the following search strategy: ("Pregnancy, Ectopic"[Majr] AND "Drug Therapy "[Mesh]). **Results:** The selected studies converge to demonstrate the effectiveness of conservative treatment with MTX in intact EP and were grouped into three main groups: Patients undergoing conservative treatment with MTX in the single-dose (SD) protocol, patients undergoing the double-dose (DD) protocol and patients undergoing conservative treatment who do not meet the protocol criteria for the use of MTX. The results showed that the MTX SD protocol has sufficient efficacy in the treatment of EP, but in patients outside the parameters required by the current protocol, treatment success increases with the use of the DD or multiple dose method. **Conclusions:** The SD protocol with the option to elaborate for a second dose in case of treatment failure may be the ideal treatment for intact EP.

Keywords: Pregnancy; Ectopic; Drug therapy.

Resumen

Introducción: El embarazo ectópico (EE) se define generalmente como la implantación del blastocisto fuera de la cavidad uterina, sinónimo de embarazo extrauterino. **Objetivo:** Analizar la efectividad del tratamiento conservador con metotrexato (MTX) en el EE intacto. **Métodos:** Se trata de una revisión sistemática realizada a través de una extensa investigación en la literatura médica utilizando las bases de datos electrónicas: Medline (PubMed) y LILACS, con la siguiente estrategia de búsqueda: ("Pregnancy, Ectopic"[Majr] AND "Drug Therapy" [Mesh]). **Resultados:** Los estudios seleccionados convergen para demostrar la eficacia del tratamiento conservador con MTX en el EE intacto y se agruparon en tres grupos principales: Pacientes en tratamiento conservador con MTX en protocolo de dosis única (DU), pacientes en protocolo de doble dosis (DD) y pacientes en tratamiento conservador que no cumplen los criterios

del protocolo para el uso de MTX. Los resultados mostraron que el protocolo MTX DU tiene suficiente eficacia en el tratamiento de la EE, pero en pacientes fuera de los parámetros requeridos por el protocolo actual, el éxito del tratamiento aumenta con el uso del método DD o dosis múltiple. *Conclusiones:* El protocolo de DU con la opción de elaborar una segunda dosis en caso de fracaso del tratamiento puede ser el tratamiento ideal para el EE intacto.

Palabras clave: Embarazo; Ectópico; Tratamiento farmacológico.

1. Introdução

A gravidez ectópica (GE) é definida, de forma geral, como a implantação do blastocisto fora da cavidade uterina, sinônimo de gravidez extrauterina. Seu local de implantação, nesses casos, ocorre frequentemente na tuba uterina, ovário ou abdome e, raramente, no fígado, baço, diafragma e espaço retroperitoneal (Baker & Cruz, 2020; Hendriks, et al., 2020). Possui incidência de 1,5 a 2% nas gestações e consiste na principal causa de morte materna por sangramento na 1ª metade do ciclo gestacional, sendo responsável por 10% dos óbitos maternos (Helmy et al., 2015; Hendriks, et al., 2020).

Os fatores de risco incluem cirurgia tubária prévia, gravidez tubária anterior, exposição in útero ao dietilestilbestrol (DES), história de doença inflamatória pélvica (DIP), história de cervicite por clamídia ou gonococo, uso atual de dispositivo intrauterino (DIU), cirurgia pélvica anterior, história de infertilidade, ligadura tubária, anormalidade tubária documentada e tabagismo (Baker & Cruz, 2020; Brady, 2017; Schultheis et al., 2021).

O quadro clínico da gravidez ectópica íntegra geralmente inicia com sintomas inespecíficos como hemorragia no 1º trimestre da gestação que raramente excede o fluxo menstrual normal e dor abdominal ou pélvica que pode ser de intensidade leve à grave. Este quadro pode evoluir para gravidez ectópica rota caracterizada pelo quadro clínico de choque, incluindo hipotensão, taquicardia e dor à palpação (Hendriks, et al., 2020).

O diagnóstico deve ser confirmado pela ultrassonografia transvaginal seriada e a dosagem dos níveis de beta gonadotrofina coriônica humana (β -hCG). Após a confirmação do diagnóstico, deve-se prosseguir com o tratamento da GE íntegra através da conduta expectante ou conservadora com uso do metotrexato (MTX) ou cirúrgica através da salpingectomia ou salpingostomia, respectivamente (Baker & Cruz, 2020; Breeze, 2016; Hendriks, et al., 2020).

Atualmente, o MTX é a droga de escolha no tratamento medicamentoso da GE íntegra nas pacientes capazes de aderir e seguir corretamente o tratamento, visando assim a interrupção do crescimento contínuo do tecido trofoblástico em sítios extrauterinos antes que haja a ruptura da trompa e a necessidade de intervenção cirúrgica. O MTX é um antagonista do ácido fólico que leva à inibição da enzima dehidrofolato redutase, culminando na diminuição de elementos necessários para síntese de DNA e RNA (Brady, 2017; Hendriks, et al., 2020).

A reflexão acerca da efetividade do tratamento medicamentoso com MTX na gestação ectópica íntegra, mostrou-se necessária mediante a relevância do assunto para formação médica acadêmica. Nesse contexto, notou-se a viabilidade de elaborar um projeto de pesquisa com foco no presente tema, afim de mostrar a aplicação do mesmo na área da medicina.

Diante disso, o presente trabalho se propõe a avaliar a eficácia do tratamento medicamentoso com MTX em dose única (DU) e dose dupla (DD) na gestação ectópica íntegra, bem como a taxa de sucesso terapêutico em pacientes que não atendem os critérios de elegibilidade para o protocolo atual do uso do MTX.

2. Metodologia

O presente trabalho é uma revisão sistemática realizada através de uma ampla pesquisa na literatura médica utilizando as bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), Scielo e LILACS, sendo usada a seguinte estratégia de busca: ("Pregnancy, Ectopic"[Majr] AND "Drug Therapy"[Mesh]).

A pesquisa foi finalizada em dezembro de 2021 e inclui trabalhos publicados a partir do ano de 2015. Foram utilizados como critérios de inclusão artigos publicados entre os anos de 2015 e 2021 nos idiomas português, inglês e espanhol; estudos do

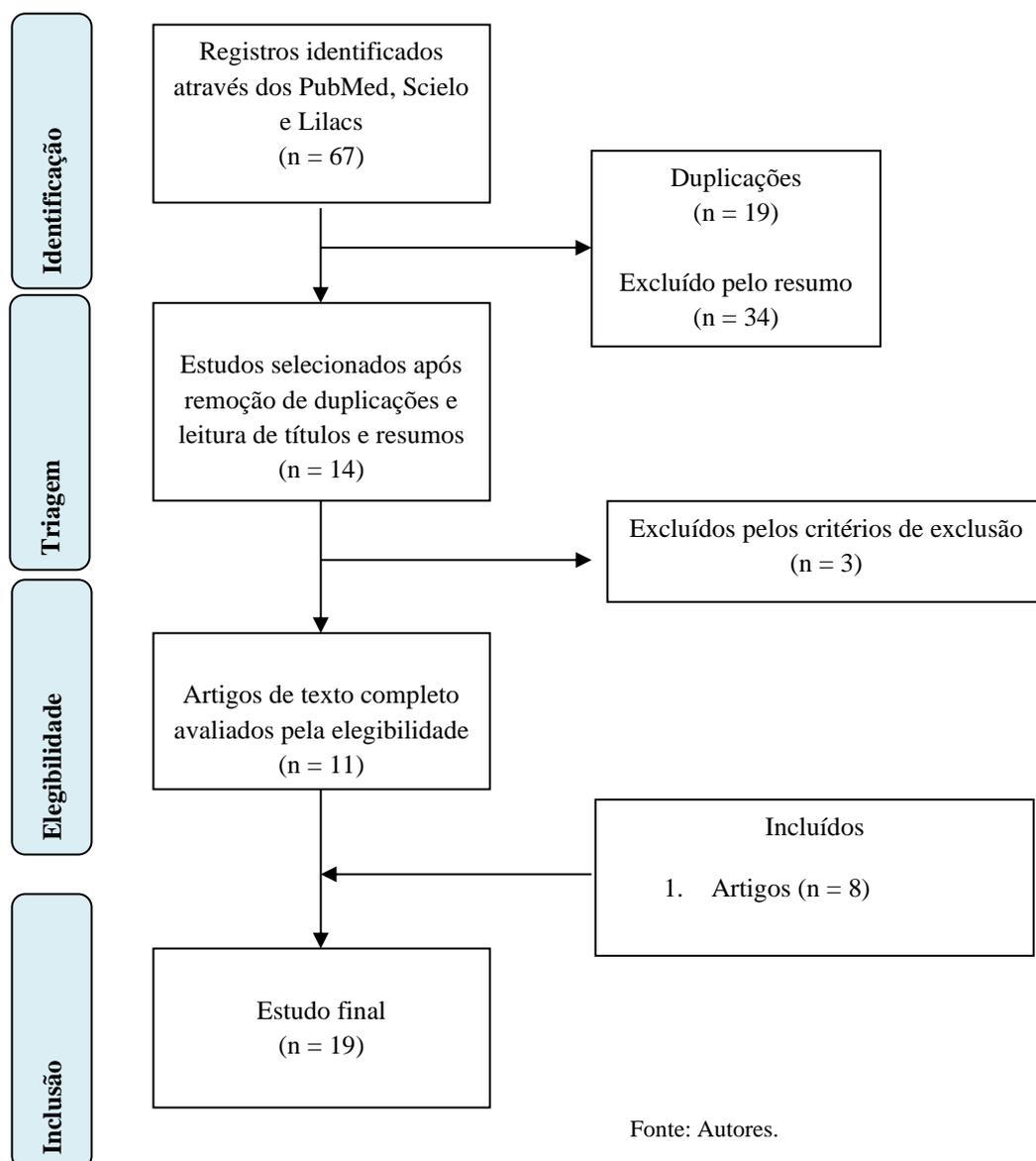
tipo metanálise, ensaio clínico randomizado, coorte, transversal e revisão sistemática; artigos que se relacionavam com o tratamento conservador da gravidez ectópica íntegra com o uso do metotrexato. Foram utilizados como critérios de exclusão artigos não originais (pontos de vista ou debates), os que não estavam dentro do período temporal estipulado, além daqueles que tratavam de temas específicos fora do foco do estudo.

Foram encontrados 67 artigos com texto completo que foram lidos e analisados, sendo excluídos 19 artigos por duplicidade, 34 artigos pelo resumo que abordavam temas específicos fora do foco do estudo e 3 artigos de acordo com os critérios de exclusão supracitados. A pesquisa finalizou com 11 artigos originais selecionados a partir da busca em bases de dados, além do acréscimo de outros 8 artigos para enriquecer a introdução e discussão (Figura 1).

A busca foi realizada de forma independente por dois autores que extraíram dados relevantes dos artigos elegíveis, incluindo autor, ano de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, objetivos e resultados. Em caso de discordância, os dados foram avaliados por um terceiro autor.

A síntese dos artigos originais foi descrita no Quadro 1, sendo observadas as respostas e repercussões do tratamento conservador da gravidez ectópica íntegra com uso de metotrexato em protocolo de dose única e dose dupla.

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos. Adaptado do fluxograma PRISMA group 2009.



Fonte: Autores.

3. Resultados

Dos artigos selecionados, 11 estudos (4 coortes retrospectivos, 4 estudos transversais retrospectivos, 2 ensaios clínicos randomizados e 1 coorte multicêntrico prospectivo) foram incluídos na análise dos resultados deste estudo. (Tabela 1)

Quadro 1. Descrição do desenho do estudo, amostra, objetivos e resultados encontrados.

Autor / ano	Desenho do estudo	Amostra	Objetivos	Resultados
Tasgoz <i>et al</i> (2020) Bursa (Turquia)	Coorte retrospectivo	114♀ com GE	Determinar os achados da USG e as mudanças entre os valores de β -hCG no dia 0 ao dia 4 em pacientes submetidas à terapia de DU de MTX para GE tubária.	A taxa de sucesso do tratamento com MTX em DU foi de 77,2%. O grupo de tratamento com sucesso apresentou diminuição de mais de 35% do β -hCG entre D0-D4. O tamanho do foco ectópico e o líquido abdominal livre não mostrou diferença significativa entre os dois grupos. A espessura da faixa endometrial foi maior no grupo de tratamento sem sucesso.
Bonin <i>et al</i> (2016) Lyon (França)	Coorte retrospectivo	400♀ com GE tratadas com MTX, DU, IM de 1 mg/kg.	Avaliar a taxa de sucesso do MTX IM para o tratamento da GE. Identificar fatores preditivos de sucesso ou fracasso do tratamento. Estudar a tolerabilidade do MTX nestas pacientes.	O protocolo de tratamento médico mostrou taxa de sucesso de 78,5%. O tratamento com MTX foi bem sucedido em 90% das mulheres que tinham D0 β -hCG < 1000 mIU/ml. A taxa de sucesso do tratamento diminuiu à medida que os níveis iniciais de β -hCG aumentaram. A tolerabilidade do MTX foi boa, com apenas 9% das mulheres relatando efeitos adversos não graves.
Celis <i>et al</i> (2017) Talca (Chile)	Coorte retrospectivo	34♀ com GE que usaram MTX	Avaliar a taxa de sucesso do tratamento com MTX em DU e DM nos casos de GE.	A taxa geral de sucesso com o tratamento médico com MTX (1 ou 2 doses) atingiu 73,5%. A taxa de sucesso com DU de MTX foi de 65%. Além disso 20,5% das pacientes necessitaram de uma dose adicional (2 doses) de MTX.
Saadati <i>et al</i> (2015) Ahvaz (Irã)	Ensaio clínico randomizado	76♀ com GE que usaram MTX em DU e DD	Comparar a terapia de DU e DD de MTX no tratamento da GE.	Os resultados mostraram que a taxa de sucesso no método de DD foi maior do que DU (79% versus 69%), porém a diferença não foi significativa. A duração da hospitalização foi significativamente menor na DD em comparação com a DU (11,55 dias versus 14,76 dias).
Kim <i>et al</i> (2017) Seoul (Korea)	Transversal retrospectivo	85♀ com GE que usaram MTX em DU e DD.	Investigar o valor de corte do B-hCG sérico pré-tratamento individual para o sucesso do tratamento médico com MTX de DU e DD na gravidez ectópica tubária.	Os parâmetros clínicos e laboratoriais pré-tratamento foram semelhantes entre o grupo do regime de DU e o regime de DD. A taxa de sucesso do tratamento foi de 64,2% no grupo de regime de DU e 71,9% no grupo de regime de DD.
Mergenthal <i>et al</i> (2016) Pensilvânia (EUA)	Estudo de coorte multicêntrico prospectivo	162♀ com GE que usaram MTX em DU e DD.	Analisar a hipótese de que o protocolo de MTX em DD estaria associado ao declínio inicial mais rápido dos níveis séricos de B-hCG quando comparado com o protocolo de DU.	A taxa média de declínio do B-hCG do D0 (dia da administração da primeira dose de MTX) ao D7 foi significativamente mais rápida em mulheres que receberam o protocolo de DU em comparação com as tratadas com o protocolo de DD (31,3% versus 10,4%). Os 2 protocolos não tiveram diferenças significativas na taxa de sucesso ou no tempo de resolução.

Song <i>et al</i> (2015) Seoul (Korea)	Ensaio clínico randomizado	92♀ com GE que usaram MTX em DU e DD.	Comparar as taxas de sucesso, efeitos colaterais, tempo de resolução do β-hCG, custo do atendimento recebido e satisfação do tratamento entre o MTX de DU e DD para GE.	As taxas de sucesso entre os grupos de DU e DD não mostraram diferença significativa (82,6% versus 87,0%). A taxa de sucesso em um subgrupo de participantes com um nível de β-hCG pré-tratamento >5000 mIU/ml pareceu ser maior no grupo de DD do que no grupo de DU (80,0% versus 58,8%), embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Não foram observadas diferenças significativas nos efeitos colaterais associados ao MTX. O grupo de DD obteve resposta mais rápida na queda do valor sérico do β-hCG.
Chávez Nativi <i>et al</i> (2016) São Salvador (El Salvador)	Transversal retrospectivo	30♀ com GE que usaram MTX	Comparar os resultados do uso de MTX em pacientes com GE íntegra seguindo o protocolo de inclusão do MINSAL com os resultados obtidos pelo ACOG obtidos internacionalmente.	Os resultados obtidos com a aplicação dos critérios de inclusão do ACOG (BHCG < 5000 mIU/ml e tamanho da massa < 35 mm) revelaram melhores resultados para o manejo clínico. Melhores resultados seriam obtidos para pacientes com GE não rota tratadas com tratamento clínico, que preenchiam os critérios de BHCG < 5000 mIU/ml e tamanho da massa < 35 mm.
Vergara <i>et al</i> (2017) Talca (Chile)	Transversal retrospectivo	34♀ com GE que usaram MTX em DU e DD.	Comparar as taxas de sucesso no tratamento da GE íntegra em pacientes que fizeram uso de MTX em DU e DD.	A taxa de sucesso no tratamento da GE íntegra foi de 65% com DU de MTX e 80,5% com DD. A taxa geral de sucesso do tratamento clínico foi de 73,5%.
Ahmed <i>et al</i> (2019) Ismailia (Egito)	Transversal retrospectivo	86♀ com GE que usaram MTX em DU	Avaliar o papel das alterações dos níveis de β-HCG entre os dias 0 e 1 como preditor precoce do sucesso do metotrexato em casos de gravidez ectópica tubária.	O nível médio de β-HCG (1416,8 versus 2502,5 UI/L, p = 0,001) e seu incremento após 24 horas (12,9 versus 27,1%, p = 0,001) foram significativamente menores no grupo de tratamento bem sucedido. Dia 0 nível de β-HCG ≤1550 mIU/mL e incremento de ≤13% após 24 horas são preditores precoces de tratamento bem sucedido com metotrexato para gravidez ectópica tubária.
Levin <i>et al</i> (2019) Jerusalem (Israel)	Coorte retrospectivo	262♀ com GE primária e 32♀ com GE recorrente que usaram MTX no tratamento	Comparar a taxa de sucesso do tratamento com MTX em pacientes com GE primária e GE recorrente.	O sucesso do tratamento foi menor no grupo GE recorrente (40,6% vs. 66,4%, p = 0,006, razão de chances (OR) 0,34, intervalo de confiança de 95% 0,16, 0,73). O estudo sugere que o sucesso do tratamento clínico com um regime de DU de MTX é menor do que o esperado entre os casos de GE recorrente, sugerindo que diferentes abordagens de tratamento devem ser consideradas nesse cenário.

GE: gravidez ectópica; USG: ultrassonografia; β-hCG: Gonadotrofina coriônica humana; DU: dose única; DD: dose dupla; MTX: metotrexate; D: dia; IM: intramuscular; MINSAL: Ministério da Saúde de El Salvador; ACOG: American College of Obstetras e Ginecologistas; OR: Odds Ratio. Fonte: Autores.

Os resultados dos estudos selecionados convergem para a demonstração da eficácia do tratamento conservador com metotrexato na gestação ectópica tubária íntegra. Dessa forma, identificou-se três grupos principais de resultados através da análise dos estudos: Pacientes submetidas ao tratamento conservador com MTX no protocolo de dose única, pacientes submetidas ao tratamento conservador com MTX no protocolo de dose dupla e a taxa de sucesso terapêutico em pacientes que não atendem os critérios atuais do protocolo para tratamento conservador da GE com MTX.

Protocolo de dose única de MTX

Em relação ao protocolo de DU de MTX para o tratamento conservador da GE íntegra, observou-se que a taxa de sucesso de acordo com cada estudo e amostra supradescritos (tabela 1) foi de: Tasgoz *et al* (77,2%); Bonin *et al* (78,5%); Celis *et al* (65%); Saadati *et al* (69%); Kim *et al* (64,2%); Song *et al* (82,6%); Vergara *et al* (65%) (Bonin *et al*, 2017; Celis, *et al.*, 2017; Kim, *et al.*, 2017; Saadati, *et al.*, 2015; Song *et al*, 2016; Tasgoz, *et al.*, 2020; Vergara, *et al.*, 2019). Além disso, observou-se também que com o protocolo de DU o grupo de tratamento com sucesso obteve diminuição de mais de 35% do β -hCG entre o dia da administração da dose única de MTX e o quarto dia de acompanhamento, o tratamento foi bem sucedido em 90% das mulheres que tinham β -hCG < 1.000 mIU/ml no D0, a taxa média de declínio do β -hCG do D0 (dia da administração da primeira dose de MTX) ao D7 foi significativamente mais rápida em mulheres que receberam o protocolo de DU, o nível médio de β -HCG e seu incremento após 24 horas foram significativamente menores no grupo de tratamento bem sucedido com DU. Porém, segundo o estudo de Levin *et al*, o sucesso do tratamento clínico com um regime de DU é menor do que o esperado entre os casos de GE recorrente, sugerindo que diferentes abordagens de tratamento devem ser consideradas nestes casos (Levin *et al*, 2020).

Protocolo de dose dupla de MTX

Em relação ao protocolo de DD de MTX para o tratamento conservador da GE íntegra, observou-se que a taxa de sucesso de acordo com cada estudo e amostra supradescritos (tabela 1) foi de: Saadati *et al* (79%); Kim *et al* (71,9%); Song *et al* (87%); Vergara *et al* (80,5%) (Kim, *et al.*, 2017; Saadati, *et al.*, 2015; Song *et al*, 2016; Vergara, *et al.*, 2019). Além disso, observou-se também que a duração da hospitalização foi significativamente menor na terapia de DD de MTX quando comparada à terapia de DU de MTX (11,55 dias versus 14,76 dias). Ademais, o grupo de DD obteve resposta mais rápida na queda do valor sérico do β -hCG e alcançou maior taxa de sucesso terapêutico em pacientes com nível sérico de β -hCG pré-tratamento > 5000 mUI/ml.

Taxa de sucesso terapêutico em pacientes fora do protocolo para o uso de MTX

O protocolo para o uso de MTX na conduta terapêutica da GE consiste na presença dos seguintes critérios: ausência de dor significativa; gestação íntegra, massa anexial < 35 mm; ausência de batimentos cardioembrionários; β -hCG < 5000 UI/l; títulos de β -hCG em ascensão 48h antes do início do tratamento; ausência de indícios de rotura tubária.

De acordo com o ensaio clínico randomizado de Song *et al*, a taxa de sucesso no subgrupo de participantes com um nível de β -hCG pré-tratamento > 5000 mUI/ml (valor maior que o preconizado pelo protocolo de uso do MTX) mostrou-se maior com o uso da terapêutica de DD quando comparada com DU (80,0% versus 58,8%) (Song *et al*, 2016). Além disso, Kim *et al*. descreveram também que quando incluídas pacientes fora do protocolo para o uso de MTX (nível sérico de β -hCG > 10.000 mUI/ml) a taxa de falha do tratamento foi de 77,7% no regime de DU e 66,6% em regime de DD e multidoses, com taxa de falha geral de 75% (Kim, *et al.*, 2017).

4. Discussão

A GE, apesar dos avanços nos métodos diagnósticos e tratamento, é uma das principais causas de mortalidade materna no primeiro trimestre de gestação e de possível infertilidade subsequente. Os resultados e avanços de exames proporcionaram crescente diagnóstico precoce de GE, com consequente aumento do tratamento conservador em substituição ao cirúrgico (Tasgoz, et al., 2020).

O tratamento conservador com MTX é uma boa alternativa à cirurgia por ser econômico, eficaz, não invasivo e por conservar as tubas uterinas evitando os riscos e altos custos associados à cirurgia. O tratamento medicamentoso muitas vezes pode ser aplicado nas gestações que se apresentam dentro do protocolo existente para tal, atendendo os seguintes critérios: β -HCG < 5.000 mUI/ml, ausência de dor significativa, gestação íntegra, massa anexial < 35 mm, ausência de batimentos cardioembrionários, títulos de β -hCG em ascensão 48h antes do início do tratamento e ausência de indícios de rotura tubária (Trajano, et al., 2017). Dessa forma, a terapêutica conservadora com MTX deve ser oferecida como primeira linha para pacientes que se enquadram no protocolo supracitado e são capazes de aderir ao tratamento e seguimento.

Nativi *et al.* observaram que melhores resultados foram obtidos com o parâmetro de valor de inclusão de β -hCG < 5.000 LU/L, uma vez que as pacientes com níveis séricos maiores que o supracitado, necessitaram de intervenção cirúrgica. Na variável tamanho da massa, observou-se melhor resultado em pacientes com massa anexial < 35 mm (Chávez Nativi & Majano de Cruz, 2016). Ademais, Kim *et al.* também ressaltaram que ao incluir no tratamento conservador pacientes fora dos critérios de elegibilidade para o uso de MTX, a taxa de falha geral, entre DU e DD, foi de 75% (Kim, et al., 2017).

O MTX é da classe dos antimetabólitos e age inibindo a enzima di-hidrofolato redutase, interferindo assim com a síntese de DNA e RNA, reparo e replicação celular. Sua indicação no tratamento da GE visa promover a interrupção do crescimento do tecido trofoblástico antes que haja a rotura da trompa (Brady, 2017; Hendriks, et al., 2020). Os protocolos de administração do MTX observados nas instituições de referência optam pelo esquema de DU, DD ou múltiplas, dependendo dos achados clínicos, obstétricos e dos valores do β -hCG.

O protocolo no tratamento medicamentoso atualmente mais utilizado é o de DU de MTX, 50mg/m² de superfície corporal, via intramuscular no D1, sendo realizada a dosagem do β -hCG no D4 e D7 pós-tratamento, quando há queda dos níveis de β -hCG > 15% entre as duas dosagens, significa taxa preditiva de sucesso terapêutico, devendo prosseguir com dosagem quantitativa do β -hCG até sua negatificação (Brady, 2017; Helmy et al, 2015; Trajano, et al., 2017).

O protocolo de DD de MTX preconizado consiste em 50mg/m², via intramuscular no D1 e D4, sendo realizada a dosagem do β -hCG no D1 e D7 pós-tratamento, quando há queda dos níveis de β -hCG > 15% entre as duas dosagens, significa taxa preditiva de sucesso terapêutico, devendo prosseguir com dosagem quantitativa do β -hCG até sua negatificação (Brady, 2017; Helmy et al, 2015; Trajano, et al., 2017).

O protocolo de múltiplas doses de MTX consiste na administração da dose de 1mg/kg no D1, D3, D4 e D7 associado ao ácido fólico na dose de 0,1mg/kg, via intramuscular no D4, D6 e D8, de modo que se observada queda nos níveis de β -hCG > 15% opta-se por finalizar o tratamento e manter o acompanhamento com dosagem seriada até a negatificação do β -hCG. Porém, se a queda do β -hCG for < 15% é indicada a administração de uma dose adicional de MTX (Brady, 2017; Helmy et al, 2015; Trajano, et al., 2017). Alguns estudos mostram a eficácia do tratamento com DU, DD e múltiplas doses.

Referente ao protocolo de DU de MTX, estudos mostram que este tem poder e eficácia suficientes no tratamento conservador da GE íntegra, principalmente nas pacientes que se enquadram nos critérios elegíveis para o uso do MTX (β -HCG < 5.000 mUI/ml, ausência de dor significativa, gestação íntegra, massa anexial < 35 mm, ausência de batimentos cardioembrionários, títulos de β -hCG em ascensão 48h antes do início do tratamento e ausência de indícios de rotura tubária). Foi observado em sete diferentes estudos que a eficácia do tratamento conservador em DU de MTX foi de 64,2 a 82,6%, com

diminuição de mais de 15% nos valores do β -hCG entre o D0 e D4 de tratamento (Bonin et al, 2017; Celis, et al., 2017; Kim, et al., 2017; Saadati, et al., 2015; Song et al, 2016; Tasgoz, et al., 2020; Vergara, et al., 2019).

Com relação aos protocolos de DD e multidoses de MTX, os estudos ressaltam que estes são eficazes para o tratamento da GE íntegra, porém desencadeiam mais fatores adversos, de modo que devem ser reservados para os casos de GE recorrente e para as pacientes com níveis séricos de β -HCG > 5.000 mUI/ml. Baseado em quatro estudos a taxa de eficácia do tratamento com DD de MTX variou entre 71,9% a 87% (Kim, et al., 2017; Saadati, et al., 2015; Song et al, 2016; Vergara, et al., 2019). Song *et al*, destacou que a taxa de sucesso no subgrupo de participantes com um nível sérico de β -hCG pré-tratamento > 5000 mUI/ml se mostrou maior com o protocolo de DD quando comparado ao de DU (Song et al, 2016).

Com relação aos efeitos adversos mais comumente observados no tratamento com MTX, pode-se citar: distensão e dor abdominal, aumento do β -hCG entre o primeiro e o quarto dias após o uso do MTX e sangramento genital. Os efeitos colaterais mais relacionados ao uso do MTX são: irritação gástrica, náuseas, vômitos, estomatites, tontura, neutropenia, alopecia reversível e pneumonite (Song et al, 2016; Zhang, et al., 2020).

Ademais, cabe ressaltar que as contraindicações absolutas ao uso do MTX envolvem a gestação intrauterina, valores de β -hCG > 5000 mUI/mL, atividade cardioembrionária presente e massa ectópica grande (>35 mm), amamentação, hipersensibilidade ao medicamento, imunodeficiências, anemia moderada a intensa, leucopenia (leucócitos < 2.000 cel/mm³) ou trombocitopenia (plaquetas <100.000), vigência de doenças hepáticas, pulmonares ou renais, úlcera péptica, impossibilidade de seguimento (Levin et al, 2020; Zhang, et al., 2020).

5. Conclusão

Os critérios de seleção da terapêutica medicamentosa devem ser avaliados individualmente, a fim de alcançar a maior taxa de sucesso com o menor risco para as pacientes, considerando também o melhor protocolo de uso do MTX. O protocolo de DU de MTX tem poder e eficácia suficientes no tratamento da GE, porém em pacientes com GE recorrente ou fora dos parâmetros exigidos pelo protocolo atual o sucesso do tratamento aumenta com o uso do protocolo de DD ou dose múltipla. Dessa forma, conclui-se que o protocolo de DU com a opção de elaborar para uma segunda dose em caso de falha do tratamento pode ser o tratamento ideal para GE íntegra. Novos estudos randomizados devem ser realizados para corroborar a eficácia maior da DD em gestações ectópicas recorrentes e em mulheres com altos níveis de β -hCG.

Referências

- Ahmed, M. R., Sayed Ahmed, W. A., & Mohamed, T. Y. (2020). Day 1 change in maternal serum β -HCG levels as an early predictor of successful medical therapy in ectopic pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(14), 2403-2407.
- Baker, M., & Cruz, J. (2020). *Ectopic Pregnancy, Ultrasound 2020*.
- Bonin, L., Pedreiro, C., Moret, S., Chene, G., Gaucherand, P., & Lamblin, G. (2017). Predictive factors for the methotrexate treatment outcome in ectopic pregnancy: A comparative study of 400 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 208, 23-30.
- Brady, P. C. (2017). New evidence to guide ectopic pregnancy diagnosis and management. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 72(10), 618-625.
- Breeze, C. (2016). Early pregnancy bleeding. *Australian Family Physician*, 45(5), 283-286.
- Celis, P., Fuentes, F., Migueles, D., & Doren, A. (2017). Tratamiento médico del embarazo ectópico no complicado; experiencia del hospital regional de talca. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 82(1), 46-50.
- Chávez Nativi, Á. L., & Majano de Cruz, L. M. (2016). Uso de metrotexato en el manejo medico de embarazo ectópico en el Hospital Primero de Mayo del Instituto Salvadoreño del Seguro Social de enero a junio 2014.
- Helmy, S., Koch, M., Kölbl, H., Grohmann-Izay, B., Solomayer, E., & Bader, Y. (2015). Correlation of the volume of ectopic pregnancy and MTX therapy outcome: a retrospective cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 184, 108-111.
- Hendriks, E., Rosenberg, R., & Prine, L. (2020). Ectopic pregnancy: diagnosis and management. *American family physician*, 101(10), 599-606.

- Kim, J., Jung, Y. M., Lee, D. Y., & Jee, B. C. (2017). Pretreatment serum human chorionic gonadotropin cutoff value for medical treatment success with single-dose and multi-dose regimen of methotrexate in tubal ectopic pregnancy. *Obstetrics & gynecology science*, 60(1), 79-86.
- Levin, G., Dior, U. P., Shushan, A., Gilad, R., Benschushan, A., & Rottenstreich, A. (2020). Success rate of methotrexate treatment for recurrent vs. primary ectopic pregnancy: a case-control study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(4), 507-511.
- Mergenthal, M. C., Senapati, S., Zee, J., Allen-Taylor, L., Whittaker, P. G., Takacs, P., & Barnhart, K. T. (2016). Medical management of ectopic pregnancy with single-dose and 2-dose methotrexate protocols: human chorionic gonadotropin trends and patient outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 215(5), 590-e1.
- Saadati, N., Najafian, M., Masihi, S., Safiary, S., & Abedi, P. (2015). Comparison of two different protocols of methotrexate therapy in medical management of ectopic pregnancy. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 17(12).
- Schultheis, P., Montoya, M. N., Zhao, Q., Archer, J., Madden, T., & Peipert, J. F. (2021). Contraception and ectopic pregnancy risk: a prospective observational analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 224(2), 228-229.
- Song, T., Kim, M. K., Kim, M. L., Jung, Y. W., Yun, B. S., & Seong, S. J. (2016). Single-dose versus two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*, 31(2), 332-338.
- Tasgoz, F. N., Temur, M., Dundar, B., Kartal, E., & Ustunyurt, E. (2020). The role of day 0 and day 4 β -human chorionic gonadotropin values and initial ultrasound findings in predicting the success of methotrexate treatment in ectopic pregnancy. *Ginekologia Polska*, 91(7), 389-393.
- Trajano, J. B., Monteiro, D. L. M., & Jesus, N. R. (2017). *Protocolo 12 – Gravidez ectópica. Volume 1: Obstetrícia. Série Rotinas Hospitalares - Hospital Universitário Pedro Ernesto. (2ª ed.)* EdUERJ.
- Vergara, P., Sepúlveda, A., & Parra, M. (2019). Embarazo ectópico cervical y cicatriz de cesárea. Diagnóstico y manejo. *Rev Hosp Clin Univ Chile*, 30, 57-70.
- Zhang, J., Zhang, Y., Gan, L., Liu, X. Y., & Du, S. P. (2020). Predictors and clinical features of methotrexate (MTX) therapy for ectopic pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), 1-9.