

Prenhez ectópica em fertilização assistida clássica e injeção espermática intracitoplasmática

Ectopic pregnancy in assisted fertilization classical and intracytoplasmatic sperm injection

Tarik Kassem Saidah¹

Waldemar Naves do Amaral²

Luiz Augusto Batista³

Vanessa Aparecida Fabiano Furtado⁴

Kassem Saidah⁵

Luiz Augusto Teixeira Batista⁶

Waldemar Naves do Amaral Filho⁷

Palavras-chave

Prenhez ectópica

Fertilização *in vitro*

ICSI

Heterotópica

Keywords

Ectopic pregnancy

In vitro fertilization

ICSI

Heterotopic

Resumo

A incidência de gestação ectópica varia de 0,3 a 1,4% das gestações espontâneas, e a ocorrência de uma gestação heterotópica é de 1:30.000. A taxa de gestação ectópica é maior naquelas com fertilização *in vitro*. Na fertilização *in vitro*, a porcentagem varia de 2,2 a 8,6%. Porém, em grupo com comprometimento tubário, esse índice pode ser maior, chegando a 11%. Gestações heterotópicas ocorrem em uma proporção de, respectivamente, 1:500 gestações com técnicas de reprodução *in vitro*. Podem ser destacados alguns fatores de risco, tais como comprometimento tubário, técnica inadequada e número de embriões transferidos, outros fatores não estão completamente esclarecidos do ponto de vista consensual.

Abstract

The incidence in ectopic pregnancy varies from 0.3 to 1.4% of all spontaneous pregnancies, and the incidence of heterotopic pregnancy is 1:30,000. The rate of ectopic pregnancy is higher in pregnancies with in vitro fertilization. Its rates range from 2.2 to 8.6%. However, in the group with tubal involvement, it is as high as 11%. Heterotopic pregnancy occurs in the incidence of 1:500 pregnancies with in vitro reproduction techniques. Some risk factors can be highlighted, such as tubal involvement, inadequate technique, number of embryos transferred, but other factors are not completely understood in terms of consensual.

¹ Residente de Ginecologia e Obstetria da Santa Casa de Misericórdia – Goiânia (GO), Brasil.

² Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG); Presidente Nacional da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH) – Goiânia (GO), Brasil.

³ Professor do Departamento da Faculdade de Medicina da UFG; Mestrando em Engenharia da Computação pela Universidade Federal de Goiás; Responsável pelo Laboratório de Fertilização *In Vitro* e Criopreservação de Embriões da Clínica Fértil – Goiânia (GO), Brasil.

⁴ Médica formada pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO) – Goiânia (GO), Brasil.

⁵ Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetria da PUC-GO; Chefe do Serviço e Residência de Ginecologia e Obstetria da Santa Casa de Misericórdia de Goiânia – Goiânia (GO), Brasil.

⁶ Acadêmico de Medicina da PUC-GO – Goiânia (GO), Brasil.

⁷ Acadêmico de Medicina da Universidade Católica de Brasília (UCB) – Brasília (DF), Brasil.

Endereço para correspondência: Tarik Kassem Saidah – Clínica Fértil, Unidade Marista – Alameda Coronel Joaquim Bastos, 243 – Setor Marista – CEP: 74175-150 – Goiânia (GO) – E-mail: tsaidah@hotmail.com

Introdução

A prenhez ectópica é definida como a implantação do blastocisto em qualquer outro sítio fora da cavidade uterina. A maioria das gestações ectópicas se implanta na região ampular das tubas, seguida pelas regiões ístmica, fímbrias e cornual, as quais constituem 95% das gravidezes ectópicas. A primeira descrição da prenhez ectópica foi relatada por Abulcasis em 936 d.C. e, em 1708, Duverney foi o primeiro a descrever a gestação heterotópica¹ (A).

Na população geral, a incidência de gestação ectópica varia de 0,3 a 1,4%^{2,3}, enquanto a de uma gestação tópica associada à ectópica é de 1:30.000^{2,3} (B,C) (gravidez combinada). Os percentuais e índices, respectivamente, de gestação ectópica e heterotópica são maiores nas gestações com fertilização *in vitro* (FIV)⁴ (C). Nas gestações com FIV, as taxas de gestações ectópicas variam de 2,2 a 8,6%. Porém, em um grupo com comprometimento tubário, esses índices podem ser maiores chegando a 11%. As gestações heterotópicas ocorrem na incidência de 1:500 com técnicas de reprodução *in vitro*^{5,6} (B).

Embora as taxas de mortalidade materna, devido à prenhez ectópica, venham diminuindo significativamente nos últimos 30 anos, esta ainda é uma importante causa de morte no primeiro trimestre⁷ (B).

Teoricamente, deveria ocorrer uma diminuição na incidência de gravidez ectópica nas técnicas de FIV, já que, nesta, as trompas não estão diretamente envolvidas. No entanto, muitos estudos vêm demonstrando alta incidência, aumentando assim os questionamentos sobre a fisiopatologia envolvida⁶ (B).

Os fatores de risco associados à população geral incluem: doença inflamatória infecciosa pélvica, endometriose, comprometimento tubário (cirurgia ou prenhez ectópica prévia) e tabagismo.

Metodologia

Realizou-se pesquisa no PubMed por meio do cruzamento das seguintes palavras-chave: “prenhez ectópica”, “fertilização *in vitro*”, “fator de risco” e “ICSI”. Foram encontrados 482 artigos, de 1990 a 2011, e selecionados 27.

Revisão de literatura

Na FIV quatro fatores de risco foram identificados como sendo os principais⁸ (B): diferença hormonal do meio; característica da saúde reprodutiva da mulher infértil; aspectos técnicos e potencial de implantação embrionária.

Diferença hormonal do meio

Uma das diferenças entre a concepção natural e a FIV é a variedade hormonal encontrada durante a implantação⁸ (B). Alguns estudos defendem que níveis de progesterona adequados manteriam o útero em repouso, diminuindo as contrações e, com isso, ocorreria o fluxo retrógrado para as trompas⁹ (A). O aumento do estrogênio intensificaria o peristaltismo tubário, bem como o batimento ciliar. Knutzen et al., em estudos utilizando contraste, evidenciaram o fluxo retrógrado para as tubas em 38,2% e forneceram a primeira evidência da relação entre transferência de embriões e aumento do risco de implantação tubária^{10,11} (C, B). Porém, a relação entre o ciclo hormonal de estrogênio e progesterona e a prenhez ectópica na transferência de embriões necessita maiores esclarecimentos.

Característica da saúde reprodutiva da mulher infértil

A mulher infértil apresenta características próprias que poderiam aumentar o risco de gestação ectópica comparada à população geral. A alteração da anatomia tubária, endometriose e a qualidade do óvulo fertilizado são apontadas como fatores de risco.

Doenças tubárias

As enfermidades tubárias foram identificadas como fator de risco para prenhez ectópica em gestações com fertilização natural. Estudos recentes demonstram que estes riscos permanecem nas FIV. Tal risco se deve ao mecanismo de quando o embrião entra em contato com as tubas por via retrógrada, se estas estiverem saudáveis mantêm a capacidade de transportar o embrião de volta à cavidade uterina¹² (B). Lesões tubárias como hidrossalpinge, doença inflamatória pélvica, tabagismo e infecções bacterianas são fatores de pior prognóstico^{6,8,13} (B). Clayton et al.⁶ (B) analisaram o risco da implantação ectópica em 94.118 gestantes, 2,1% apresentaram gestação ectópica, e o risco era duas vezes maior em mulheres que tinham como doença de base, causa tubária (OR=2,0; IC95% 1,7–2,4).

Endometriose

O mecanismo de gravidez ectópica em portadoras de endometriose ainda não está esclarecido, mas pode ter uma correlação com a lesão do tecido, bem como uma disfunção significativa do peristaltismo tubário em comparação aos Grupo Controles de pacientes sem endometriose. A peristalse tubária pode ser avaliada

pela histerosalpingografia (HSSG), que é o único método para avaliação da capacidade de transporte útero-tubário^{3,14} (C, A).

Qualidade do óvulo

Alguns estudos limitados pelo tamanho da amostra demonstram que pacientes com baixo risco para alterações cromossômicas apresentam menores taxas de gestação ectópica, mecanismo que não está definido na literatura¹⁵ (B).

Aspectos técnicos da fertilização

O sucesso da fertilização, bem como sua implantação, depende de variáveis como tipo e carregamento do cateter, colocação do embrião e contaminação do cateter¹⁶ (B). O tipo do cateter pode ser de material rígido ou maleável. Os cateteres mais rígidos facilitam a colocação, porém são mais traumáticos, causando sangramentos, traumas e estimulando contrações uterinas. Cateteres maleáveis causam menores lesões endometriais. Na literatura, o benefício de um cateter sobre o outro é controverso¹⁷⁻¹⁹ (A). Com relação ao carregamento do cateter, os riscos são minimizados com a diminuição da coluna de ar e do volume infundido. Knutzen et al.¹⁰ (C) mostraram com contraste radiopaco uma incidência de extravasamento tubário de 38%, com volume de 40 microlitros. Sabe-se que há correlação direta entre o volume infundido e os percentuais de prenhez ectópica. Atualmente, utiliza-se volume de 15 a 20 microlitros²⁰ (B). O local onde deve ser colocada a ponta do cateter é de extrema importância. Waterstone et al.²¹ demonstraram índices de fertilização maiores quando implantados a menos de 5 mm do fundo uterino²² (B). Com relação à preservação dos embriões, pode haver uma preocupação maior de gestações ectópicas em embriões criopreservados²³ (B). Ishihara et al.²⁴ (B), em um estudo retrospectivo com base de dados da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia Japonesa avaliando 20,886 pacientes, demonstraram menor percentual de prenhez ectópica em embriões criopreservados. Porém, uma meta-análise com 13.059 mulheres encontrou uma taxa de 2,31% para embriões congelados e 1,48% para os não-congelados²⁵ (A). Na FIV, utilizando embriões “não-congelados”, acredita-se que ocorra uma produção maior de progesterona por múltiplos corpos lúteos, os quais, associados ao progestágeno exógeno, teriam melhor relaxamento uterino e receptividade endometrial. O atraso no desenvolvimento do embrião congelado pode provocar um tempo maior para sua implantação e, conseqüentemente, aumentar o risco de prenhez ectópica⁸ (B).

Potencial de implantação embrionária

O potencial de implantação embrionária divide-se em duas variáveis que consistem no dia de transferência do embrião (terceiro dia em comparação ao quinto) e no número de embriões transferidos.

Acreditava-se que a transferência do blastocisto diminuiria a incidência de gestações ectópicas, porém estudos não comprovaram esta teoria. Check et al.²⁶ (B) demonstraram taxas semelhantes para transferências de blastocisto e embrião do terceiro dia (3,9 *versus* 3,5%; p=0,8). Entretanto, outro estudo demonstrou um aumento de gestações ectópicas na transferência de blastocisto. Rosnan et al.²⁷ (B) avaliaram 4.186 fertilizações, nas quais a taxa de gestação ectópica foi de 0,4%, no terceiro, e 1,3%, no quinto dia (p=0,002). Pensava-se que a diminuição da contratilidade uterina no final da fase lútea e o maior diâmetro do blastocisto poderiam interferir na capacidade de refluxo, por meio do óstio tubário funcionando como proteção contra a implantação na trompa. Todavia, o maior potencial de implantação do blastocisto comparado ao estágio de clivagem pode negatizar estes efeitos, contribuindo para a maior incidência de gestações ectópicas.

Clayton et al. demonstraram que o risco de gravidez ectópica, em que três ou mais embriões foram transferidos, foi de 2,4, a 2,5%. No entanto, quando apenas os embriões foram transferidos, taxas de gravidez ectópica variaram de acordo com os indicadores do potencial de implantação: 2,2% com nenhum presente indicador, de 1,6% quando os embriões extras tinham sido criopreservados, 1,4% em embriões transferidos no quinto ao invés do terceiro dia, e 1,4% quando embriões foram criopreservados e implantados no quinto dia⁶ (B).

Com relação ao tipo de FIV, comparando a forma clássica em ICSI, Clayton et al. demonstraram um fator protetor do ICSI, provavelmente pela principal indicação ser o fator masculino OR=0,81; IC95% 0,73-0,89, excluindo assim fatores femininos importantes, como os descritos. Em análise multivariada, este fator protetor desaparece (OR=0,92; IC95% 0,81-1,02).

Considerações finais

A taxa de prenhez ectópica em gestação espontânea é de 0,5% e a de heterotópica ocorre em 1:30.000. Em FIV, a gravidez ectópica tem ocorrência de aproximadamente 2,2 a 8,6%, enquanto a heterotópica está presente em 1:500 fertilizações. Há menor incidência de gestações ectópicas quando utiliza-se ICSI, talvez pela principal indicação ser o fator masculino. Dentre os fatores protetores, pode-se destacar número menor de embriões transferidos (dois ou menos), local correto de colocação do cateter durante a transferência, carregamento do cateter com menor volume e transferência no terceiro dia. Como fatores de risco, pode-se destacar como principal a doença tubária. Outros fatores podem contribuir para aumento da prenhez ectópica como enfermidade de base materna e técnica inadequada durante a transferência. Os demais fatores não estão completamente esclarecidos.

Leituras suplementares

- Abusheikha N, Salha O, Brinsden P. Extra-uterine pregnancy following assisted conception treatment. *Human Reprod Update*. 2000;6:80-92.
- Alto W. Abdominal pregnancy. *Am Fam Physician*. 1990;41:209-14.
- Kissler S, Wiegratzl I, Kohl J, Rody A, Gaetje R, Kaufmann M. Repeated Ectopic Pregnancy After ICSI Therapy and Embryo Transfer – A Case Report and Literature Review. *J Reproduktionsmed Endokrinol*. 2006;3(6):387-9.
- Donadio NF, Donadio N, Martins PT, De C. Grande Cambiaghi. Gestação heterotópica: possibilidade diagnóstica após fertilização *in vitro*. A propósito de um caso *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(9):466-9.
- Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 1993;60(5):919-21.
- Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):595-604.
- Morelli SS, Keegan DA, Krey LC, Katz J, Liu M, Noyes N. Early serum interleukin-8 evaluation may prove useful in localizing abnormally implanted human gestations after *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2068-72.
- Chang HJ, Suh CS. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22(3):202-7.
- Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, Olivennes F, Ledée N, Frydman R. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. *Fertil Steril*. 2001;75(6):1136-40.
- Knutzen V, Stratton CJ, Sher G, McNamee PI, Huang TT, Soto-Albros C. Mock embryo transfer in the early luteal phase. *Fertil Steril*. 1992;57:156-62.
- Strandell A, Thorburn J, Hamberger L. Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1999;71(2):282-6.
- Tews G, Ebner T, Jesacher K. Besonderheiten der ektopen Schwangerschaft nach IVF/ICSI. *J Reproduktionsmed Endokrinol*. 2004;4:268-71.
- Pyrgiotis E, Sultan KM, Neal GS, Grifo JA, Rosenwaks Z. Ectopic pregnancies after *in vitro* fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 1994;11:79-84.
- Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegratzl I, Schlichter S, Menzel C, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis a cause for infertility. *Br J Obstet Gynecol*. 2006;113:902-8.
- Karikoski R, Aine R, Heinonen PK. Abnormal embryogenesis in the etiology of ectopic pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1993;36:158-62.
- Schoolcraft WB, Surrey ES, Gardner DK. Embryo transfer: techniques and variables affecting success. 2001;76(5):863-70.
- Wisanto A, Janssens R, Deschacht J, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem AC. Performance of different embryo transfer catheters in human *in vitro* fertilization process. *Fertil Steril*. 1989;52:79-84.
- Al-Shawaf T, Dave R, Harper J, Linehan D, Riley P, Craft I. Transfer of embryos into the uterus: how much do technical factors affect pregnancy rates? *J Assist Reprod Genet*. 1993;10:31-6.
- Englert Y, Puissant F, Camus M, Van Hoek J, Leroy F. Clinical study on embryo transfer after human *in vitro* fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer*. 1986;3(4):243-6.
- Marcus SF, Macnamee M, Brinsden P. Heterotopic pregnancies after *in-vitro* fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod*. 1995;10:1232-6.
- Waterstone J, Curson R, Parsons J. Embryo transfer to low uterine cavity. *Lancet*. 1991;337:1413.
- Yovich JL, Turner SR, Murphy AJ. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancies in *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 1985;44:318-21.
- Pyrgiotis E, Sultan KM, Neal GS, Grifo JA, Rosenwaks Z. Ectopic pregnancies after *in vitro* fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 1994;11:79-84.
- Ishihara O, Kuwahara A, Saitoh H. Frozen-thawed blastocyst transfer reduces ectopic pregnancy risk: an analysis of single embryo transfer cycles in Japan. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1966-9.
- Jee BC, Suh CS, Kim SH. Ectopic pregnancy rates after frozen versus fresh embryo transfer: a meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;68:53-7.
- Check JH, Choe JK, Katsoff B, Krotec JW, Nazari A. Ectopic pregnancy is not more likely following fresh vs frozen embryo transfer. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005;32(2):95-6.
- Rosman ER, Keegan DA, Krey L, Liu M, Licciardi F, Grifo JA. Ectopic pregnancy rates after *in vitro* fertilization: a look at the donor egg population. *Fertil Steril*. 2009;92:1791-3.